

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de ciencias Morfológicas



**DIFERENCIACIÓN STOMODEAL: MECANISMOS
FORMALES DE LA DIVISIÓN DE LA BOCA
PRIMITIVA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María José Alonso Vicente

Bajo la dirección del doctor
Juan Jiménez Collado

Madrid, 2002

ISBN: 84-669-2090-0

DIFERENCIACIÓN STOMODEAL.

MECANISMOS FORMALES DE LA

DIVISIÓN DE LA BOCA PRIMITIVA

Trabajo de investigación base de Tesis Doctoral,

presentado por



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5317339353

Lda. Dña. MARÍA JOSÉ ALONSO VICENTE

Madrid, 2002





*Universidad Complutense
Facultad de Medicina
Madrid*

D. JUAN JIMENEZ COLLADO, CATEDRATICO NUMERARIO DE ANATOMIA HUMANA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

CERTIFICA: Que el trabajo de Investigación, base de Tesis Doctoral titulado: ***"Diferenciación stomodeal. Mecanismos formales de la división de la boca primitiva"***, ha sido realizado por la D^a **MARÍA JOSÉ ALONSO VICENTE**, bajo nuestra Dirección, considerando quien suscribe que reúne todas y cada una de las condiciones exigidas según R.D. 778/98 de fecha 30 de abril de 1998 para optar a colación del Grado de Doctor.

Dado en Madrid, a 03 de julio de 2002.

Fdo: Prof. Juan Jiménez Collado



*Universidad Complutense
Facultad de Medicina
Madrid*

DEPARTAMENTO
DE
CIENCIAS MORFOLÓGICAS II

D. JOSÉ RAMÓN MÉRIDA VELASCO, PROFESOR TITULAR DE ANATOMIA HUMANA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

CERTIFICA: Que el trabajo de Investigación, base de Tesis Doctoral titulado: ***"Diferenciación stomodeal. Mecanismos formales de la división de la boca primitiva"***, ha sido realizado por la D^a **MARÍA JOSÉ ALONSO VICENTE**, bajo nuestra Dirección, considerando quien suscribe que reúne todas y cada una de las condiciones exigidas según R.D. 778/98 de fecha 30 de abril de 1998 para optar a colación del Grado de Doctor.

Dado en Madrid, a 03 de julio de 2002.

Fdo: Prof. José Ramón Mérida Velasco



Universidad Complutense
Facultad de Medicina
Madrid

DEPARTAMENTO
DE
CIENCIAS MORFOLÓGICAS II

D. JOSE FRANCISCO RODRIGUEZ VAZQUEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MORFOLOGICAS II DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

HACE CONSTAR: Que el Consejo del Departamento de Ciencias Morfológicas II acordó en su pasada reunión del día 21 de junio de 2002, que el trabajo de investigación base de Tesis Doctoral titulado: "***Diferenciación stomodeal. Mecanismos formales de la división de la boca primitiva***" realizado por la Licenciada D^a **MARÍA JOSÉ ALONSO VICENTE** bajo la co-dirección de los Profs. Dr. D. Juan Jiménez Collado y Dr. D. José Ramón Mérida Velasco, reúne todas y cada una de las consideraciones exigidas por Norma y Ley para su lectura, enjuiciamiento y valoración a fin de obtener el Grado de Doctor.

Dado en Madrid, a 03 de julio de 2002.

Fdo: Prof. José F. Rodríguez Vázquez

A mis padres, a quienes debo todo.

A mis abuelos, que nunca faltaron en los
momentos importantes,
ni en los que no lo eran tanto.

AGRADECIMIENTOS

Durante el proceso de elaboración de la Tesis Doctoral he contado con inestimables colaboraciones por ello mis deudas de gratitud son muchas, con instituciones y personas.

He adquirido una destacada deuda de agradecimiento con el Prof. D. Juan Jiménez Collado, director del trabajo y guía permanente de mi labor investigadora en la Universidad Complutense, así como con el Dr. D. J. Ramón Mérida Velasco.

Debo dar las gracias al Director del Departamento de Ciencias Morfológicas II de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, Dr. D. J. Francisco Rodríguez Vázquez que ha facilitado los medios suficientes para que alcance los objetivos.

Quiero tener una especial expresión de agradecimiento, con el Dr. D. J. Sobrado Pérez, crítico agudo y comprensivo, por sus

continuas observaciones que han dejado las huellas de su influencia.

Mi agradecimiento a la Universidad Complutense de Madrid, institución con la que me siento particularmente en deuda por que en ella he recibido mi formación como médico y a la Cátedra de Anatomía del Prof. Jiménez Collado, donde comencé mi andadura como alumna favoreciendo mi vocación temprana por esta disciplina.

Mi sincero agradecimiento a D^a Ana Álvarez y D^a Montserrat Juanilla, secretarias del Departamento de Anatomía, por su ayuda inagotable y cortesía.

A todos mi agradecimiento.

ÍNDICE

Introducción	Pág. 3
Material y métodos	Pág. 34
Resultados	Pág. 37
Discusión	Pág. 140
Conclusiones	Pág. 164
Bibliografía	Pág. 168

INTRODUCCIÓN

El desarrollo craneofacial es en la actualidad un capítulo de gran interés y enorme atractivo pues aporta una serie de conocimientos necesarios para comprender el porqué y el cómo del rostro humano. El auge adquirido por la cirugía maxilofacial y plástica exige un mayor conocimiento de las bases embriológicas y anatómicas que condicionan las diversas anomalías y malformaciones localizadas en el macizo facial, conocimiento indispensable para la prevención y corrección de las mismas.

El paladar, estructura anatómica interpuesta entre cavidad nasal y bucal, juega un papel decisivo en la morfogenesis facial; su evolución embriológico es compleja y está sujeta al desarrollo armónico de otras estructuras craneofaciales que de forma directa o indirecta condicionan su evolución.

El paladar del adulto es la suma de dos formaciones embriológicas surgidas en momentos distintos, originadas de forma diferente y de evolución absolutamente complementaria. Se trata de los llamados paladar primario y secundario.

PALADAR PRIMARIO

La boca primitiva o stomodeum en embriones somáticos es una depresión ectodérmica situada entre el relieve frontal y cardíaco. Dorsalmente está separada del intestino cefálico por la membrana bucofaríngea, estructura transitoria que establece el límite morfológico entre derivados ectodérmicos y endodérmicos de la cavidad bucal.

Para GRAY (1985) “La región mandibular y la totalidad del cuello que posteriormente se interpondrá entre la boca y el tórax en desarrollo están todavía ausentes, pero se formarán por la aparición y modificación de seis pares de arcos bronquiales que se desarrollan en las caras laterales de la cabeza, en la vecindad del cerebro posterior”.

En el embrión humano de 5 mm. (28 días) la “boca primitiva” está limitada cranealmente por un mamelón frontal y lateral y caudalmente por los mamelones maxilar y mandibular ORTS LLORCA 1969. En la porción inferior del mamelón frontonasal surge al final de la cuarta semana la placoda nasal, MOORE 1976, TUCHMANN-DUPLESSIS 1982, DAVIS 1988, PATTEN 1976, engrosamiento ectodérmico que supone la primera manifestación de las fosas nasales.

En opinión de BHASKAR 1986 las placodas nasales son inducidas por el prosencéfalo. El mesénquima subyacente a la placoda sufre interacción con la

placoda no existiendo certeza de que esta interacción sea la responsable de la ulterior invaginación de la placoda nasal.

SPEMANN (1912) y RAUNICH (1950) han demostrado que la extirpación de la porción anterior de la placa neural no impide la formación de la placoda nasal por lo que en su opinión el telencéfalo no interviene de forma decisiva en la constitución de la citada estructura, hecho confirmado igualmente en el pollo por CARPENTER (1937), ZWILLING (1940) y WADDINGTON (1936).

KUCHERONA (1945) y HAGGIS (1956) sostienen que en el *Amblystoma punctatum* el Telencéfalo es un inductor decisivo en la formación de la placoda nasal.

ORTS LLORCA y MURILLO FERROL (1961) han observado en embriones de pollo en los que habían realizado decapitaciones y hemiextirpaciones del encéfalo la diferenciación de las placodas olfativas en ausencia de Telencéfalo. Para estos autores el grado de diferenciación alcanzado por las fosas olfativas está relacionado con la cantidad de mesénquima precordial. Cuando éste es escaso, las dos fosas olfativas se reúnen en una sola dando origen a un conducto único (monorrimia). En su opinión, el mesoblasto precordial induce al epiblasto cefálico determinando la formación y situación simétrica y bilateral de las fosas olfativas. Estas necesitan posteriormente la acción inductiva del Telencéfalo para alcanzar la forma y estructura típica de órgano olfativo.

La placoda nasal en su porción central se invagina de forma progresiva para originar el surco olfatorio. Este mecanismo de invaginación ha sido estudiado por POURTOIS (1972) quien, depositando partículas de carbón en el epitelio de las placodas olfativas de embriones de ratón en estadios previos a la invaginación, observa como elementos epiteliales marcados se tunelizan en dirección dorsal para alcanzar y fusionarse con el epitelio del techo del stomodeum. Parece pues confirmarse experimentalmente el mecanismo descrito por TRASLER 1968 como de “invaginación-fusión”. HISAKI en 1969 obtiene similares resultados colocando las marcas coloreadas en epitelio olfatorio de embriones de rata extraídos del útero en madres anestesiadas con persistencia de la circulación placentaria. Observa la progresiva envaginación y avance epitelial y la consiguiente formación de la membrana buconasal.

Las porciones dorsales y laterales de este saco son las únicas que se diferencian en células sensitivas primarias específicas, las cuales, por sus extremos proximales, emiten prolongaciones nerviosas que irán hacia el Bulbo Olfatorio constituyendo el órgano del olfato. El resto del ectodermo invaginado formará el epitelio restante de cada fosa nasal así como los senos paranasales. Existe una formación originada como divertículo del primitivo saco olfativo que constituye el órgano de JACOBSON alojado en el tabique nasal. En ciertas especies origina un epitelio sensorial que en el hombre es vestigial; algunos hablan de que en él

también se diferencian receptores, incluso con posible relación con el N. Terminalis de MAC CLARA.

Para autores como HAMILTON y MOSSMAN (1975), SADLER (1986) y MOORE (1976) la formación de la fosa olfativa se debe fundamentalmente al intenso crecimiento del mesénquima que rodea a la placoda olfativa que progresivamente va dejando en la profundidad a dicha placoda.

Al constituirse la fosa olfativa se delimitan en el mamelón frontal los procesos nasales externo e interno.

HAMILTON y MOSSMAN observan como el epitelio de los procesos nasales se fusiona en el suelo del saco nasal originando un tabique epitelial longitudinal (Espolón nasal de STREETER). El citado espolón es invadido por mesodermo por detrás de la fosa nasal original constituyendo el paladar primitivo. Dorsalmente se conserva el espolón dando lugar a la membrana epitelial buconasal temporal, membrana que normalmente se rompe en embriones humanos de 12 a 14 mm. de longitud (38 a 40 días de edad), momento en que aparecen las coanas primitivas.

Según estos autores, el epitelio del proceso maxilar se fusiona al proceso nasal lateral extendiéndose hacia el proceso frontonasal con el que también se une. Las fosas nasales primitivas quedan separadas en la línea media por la porción

profunda del proceso fronto-nasal que progresivamente se adelgaza para formar el tabique nasal primitivo. Este posee un borde libre localizado en el lugar de unión de la bolsa de la bolsa de RATHKE con el techo de la cavidad bucal.

ORTS LLORCA y JIMÉNEZ COLLADO (1969) consideran que la fosa olfativa se cierra de atrás hacia delante como si fuera “por una cremallera” originándose transitoriamente la membrana buconasalis que rápidamente se atrofia y desaparece en su porción posterior creándose la coana primitiva. En la porción anterior la “membrana buconasal es invadida lujuriosamente por el mesénquima que pasa de un lado a otro. De esta parte engrosada se forma el paladar primitivo... así como la parte de los labios que corresponde al filtrum”.

GRAY (1985) describe como los procesos nasales laterales son los que más sobresalen en la superficie, siendo los procesos nasales internos los que más descienden. Desde estos últimos prolifera el mesénquima en el techo del stomodeum para originar los campos globulares o premaxilares. Para este autor, el vértice redondeado del proceso maxilar se extiende más allá del proceso nasal externo, cruzando el extremo caudal de la fosa olfatoria. El proceso maxilar contacta y se fusiona con la elevación premaxilar que se desarrolla en la extremidad del campo frontonasal.

Para GRAY en la formación del paladar primitivo intervienen la región premaxilar y los procesos maxilares los cuales confluyen y se ponen en contacto con el grueso tabique nasal primitivo situado en la línea media.

LOPEZ PELAYO (1982) considera que el muro epitelial formado en la porción profunda del fondo de saco nasal no será invadido en ningún momento por mesodermo, originando su ruptura las coanas primitivas. El resto lo constituye un tabique que se va formando de atrás hacia delante por contacto entre el proceso frontal medial y maxilar, tabique orientado sagitalmente y denominado espolón nasal. Es decir, que en este muro epitelial existe una parte primaria de contacto entre los dos procesos frontonasaes situado en la porción profunda del saco y cuya ruptura determinará la formación de las coanas primarias y una segunda porción del espolón epitelial formada por el ectoblasto de los procesos frontonasal medial y maxilar. Será preciso que este muro degenere por muerte celular genéticamente programada para que la fusión del mesénquima de ambos procesos constituya al final del horizonte XVI de STREETER el paladar primario. Generalmente para este autor la invasión de mesénquima es más precoz que la ruptura de la membrana de HOSCHSTETTER suceso que ocurre en el horizonte XVIII de STREETER, YOKOH 1967.

ORTS LLORCA 1986 describe como los procesos globulares originados en el mamelón nasal interno se fusionan en la línea media originando el “segmento

intermaxilar” que da origen a: el filtrum del labio superior, el hueso premaxilar que contiene los cuatro incisivos y el paladar primario de morfología triangular.

El segmento intermaxilar se continua cranealmente con la porción rostral del tabique nasal originado a partir del mamelón frontal. Para este autor los procesos maxilares contribuyen en la formación del paladar primitivo, estructura cuya aparición se observa en embriones de 9 mm. de longitud.

La ulterior separación entre el labio y futura zona alveolar se efectúa gracias al desarrollo de la lámina labio-vestibular o labio-gingival. Consiste en una proliferación ectodérmica que profundiza en el mesénquima para esbozar el surco vestibular. En la línea media se mantiene una zona reducida de la citada lámina que dará lugar al frenillo del labio superior.

En el desarrollo del paladar primario repercuten las modificaciones que simultáneamente sufren otras estructuras de la cara. Así para ORTS (1986) en embriones de 14 mm. de longitud (inicio del horizonte XVIII de STREETER) se produce un avance progresivo de los globos oculares que van acercándose entre sí. Esta aproximación determina la situación cada vez más anterior de los ojos y el crecimiento hacia delante y abajo del mamelón nasal medio, mecanismo este último que va modelando la nariz definitiva.



ORTS LLORCA, JIMENEZ COLLADO y RUANO GIL (1962) describen un embrión humano de 17,25 mm. con una fosa olfativa rudimentaria prolongada hacia delante por una pequeña trompa situada encima de la boca. El Telencéfalo es único en su porción rostral y los globos oculares se sitúan más próximos entre sí. Observan ausencia generalizada de estructuras centrales en la cabeza lo que condiciona una menor anchura. El embrión presenta macroglosia y no tiene formadas las coanas ni los procesos palatinos.

DIEWERT (1985 a y b) observa que una vez formado el paladar primario humano, la morfología facial se desarrolla rápidamente adquiriendo en las semanas 10 a 12 un aspecto claramente humanoide. Entre las semanas 7 a 12 se producen cambios importantes en la morfogenesis facial. Las regiones faciales superior e inferior crecen rápidamente hacia delante; existe ya inicio de osificación de huesos faciales aunque la mayoría de ellos se conservan en fase de cartílago primario. El cartílago sufre un crecimiento direccional rápido que es fundamental para la apariencia de la cara una vez se osifique el cartílago, por lo que cualquier alteración significativa en su crecimiento durante esta fase condiciona la aparición de defectos irreversibles en la morfología facial del recién nacido.

SIM (1989), interpreta que la coana primitiva crece hacia delante y abajo, crecimiento que se acompaña en la misma dirección por el paladar primitivo. En

su opinión el crecimiento descrito hacia atrás y arriba a lo largo del techo del stomodeo en embriones de ratón no se produce.

SPERPER, HONORE y MACHIN (1989) describen en fetos con trisomía 13, disgenesia premaxilar como un nuevo tipo de Holoprosencefalia. Observan en estos casos, hendiduras en premaxilar en lugar de la ubicación habitual de estas hendiduras entre maxilar y premaxilar.

En la literatura existen multitud de trabajos que recogen las diferentes alteraciones que pueden reunir en el desarrollo del paladar primario. Se trata de hendiduras labiales, Labio Leporino, con o sin hendidura palatina. Estas malformaciones, salvo raras excepciones, tienen antecedentes embriológicos, epidemiológicos y citológicos diferentes a las que afectan al paladar duro y blando. Para ROSS y JOHNSTON (1972) la mayoría de ellas se derivan de distintos fallos en los procesos de fusión epitelial y consolidación mesenquimal.

HISS (1905), STARK (1954) y AVERY (1961) sostienen que la causa que determina la no fusión de los mamelones radica en el tamaño inadecuado de los mismos, conclusión a la que llegan tras estudiar embriones humanos con hendiduras de labio y paladar.

Otras hipótesis apuntan hacia la deficiente cantidad de mesénquima contenido en los mamelones faciales. El citado mesénquima procede en su mayor parte de

la cresta neural que en embriones humanos de 19 a 23 días emigra para alcanzar su situación definitiva. La acción de agente teratógeno sobre la célula en fase de emigración puede conllevar malformaciones craneofaciales DAVIS (1988). Apoyando esta hipótesis JOHNSTON (1964) observa en embriones de pollo hendiduras en paladar primario por extirpación parcial de la cresta neural en fase previa a su emigración.

Puede ocurrir también que la intensa proliferación del mesénquima en los mamelones faciales, los haga susceptibles a gran cantidad de influencias como señalan LANDAUER (1954) y JOHNSTON (1966) para quienes se puede producir hendiduras de paladar primario inyectando en embriones de pollo ácido bórico en los estadios de más rápido desarrollo en los procesos maxilares. LEJOUR-JEANTY (1966 y 1970) obtienen en ratas labios leporinos equivalentes a los observados en humanos inyectando el antibiótico hadacidina. Este antibiótico puede inducir cambios necróticos más o menos marcados en el mesénquima de los mamelones nasolaterales.

Se ha observado en los individuos con hendidura labial un incremento en la distancia interorbital con relación a la normal. Este aumento podría ser consecuencia del mayor contacto y presión de la cara con el corazón durante el periodo en el que se forma el paladar primario. Este contacto presumiblemente puede inhibir el desplazamiento medial de los ojos y la emigración del mesénquima dentro del paladar primario conduciendo a distorsiones y

deficiencias del crecimiento y posiblemente a hendiduras de labio y paladar. ROS y JHONSTON 1972.

ADDUS y cols. (1970) determinaron la distancia interorbital en 285 niños con hendidura de labio aislada y asociada a hendidura de paladar. Observaron que ésta era mayor en aquellos con hendidura labial con o sin hendidura palatina que en los que presentan hendidura palatina aislada sin que exista diferencia significativa con respecto al sexo. Estos hallazgos sugieren que la distancia interorbitaria puede reflejar un desarrollo anormal de los procesos nasofrontales que afecte al desarrollo del labio pero no a los procesos palatinos.

La distorsión o malposición de los mamelones faciales puede igualmente conducir a hendiduras labiales. TRASLER (1968) evidenció distorsión del proceso nasomedial posiblemente condicionada a malposición de las placodas nasales que justifica una desigual distribución de mesénquima. Para este autor tal alteración puede ocasionar hendidura labial con o sin hendidura palatina.

TONDURY (1961) y TRASLER (1968) en embriones humanos y de rata piensan que cuando existe contacto epitelial entre los mamelones aunque sea mínimo, se produce la fusión. Descartan por tanto el fallo en la fusión epitelial como mecanismo esencial en el desarrollo de hendidura labial y palatina.

VEAU (1942) en embriones de perro atribuye a la anormal persistencia del epitelio entre el mesénquima de los mamelones la causa de las hendiduras labiales y palatinas.

Otro mecanismo implicado en el origen de hendiduras labiales y palatinas consiste en la ruptura del paladar primario una vez producida la fusión, KITAMURA (1966) mediante estudios histológicos realizados en embriones humanos con hendidura de labio y paladar observa ruptura tras producirse la fusión y constitución del paladar primario y secundario.

Las perlas o quistes epiteliales persisten normalmente a lo largo de la línea de fusión; su presencia es sugestiva de la existencia de una fusión previa a la ruptura en un plano distinto.

De la totalidad de mecanismo expuesto ROSS y JHONSTON (1972) consideran que el más importante es el debido al fallo de consolidación mesenquimal.

PALADAR SECUNDARIO

La formación del paladar secundario se inicia con la aparición de los procesos palatinos que en embriones de 20 a 23 mm. surgen por proliferación en los bordes internos de los procesos maxilares. Inicialmente crecen en dirección vertical y en sentido caudal situándose laterales a la lengua ORTS (1986).

Los procesos palatinos verticales tienen su porción dorsal muy próxima a la apertura en la faringe de la tuba faringotimpánica, continuándose a derecha e izquierda con el proceso maxilar. En su superficie bucal, los citados procesos adquieren forma en herradura.

Las valvas o procesos palatinos se desplazan de la posición vertical a la horizontal. Con la elevación de ambos procesos se produce el contacto entre sus bordes mediales y su ulterior fusión originando de esta forma el techo de la boca y el suelo de las fosas nasales, proceso que sucede en embriones humanos de 24-25 mm. ORTS (1986).

En general, tal y como afirma LOPEZ PELAYO (1982) podemos resumir en cuatro puntos el desarrollo del paladar secundario:

- a) formación de las valvas verticales
- b) cambio de posición hacia la horizontalización de éstos
- c) fusión epitelial de las valvas horizontales en la línea media
- d) eliminación del epitelio fusionado con lo que se consigue la unión mesenquimal de las valvas palatinas.

Para HUMPHREY (1969) la determinación de la edad y tamaño en el que se produce el cambio de orientación de las valvas palatinas varía en distintos

estudios, en función de diversos factores: la raza, el método de medición realizado pre o postfijación así como su realización con el espécimen flotando libremente en el fluido o sobre una superficie dura así como el fijador empleado. La autora señala en un estudio realizado en fetos japoneses que el tamaño oscila entre los 22 y 24 mm., mientras que para una población mixta el cambio se produce alrededor de los 25 mm. En términos generales podría decirse que la elevación de las valvas palatinas en el hombre tiene lugar no antes de los 26 mm. y no más tarde de los 29 mm.

GENIS (1970) los procesos palatinos están aún en situación paralingual durante el horizonte XXII de STREETER, 25-27 mm., 45 ± 1 día. El cierre del paladar secundario se inicia en fetos de 30-35 mm., en la octava semana de gestación, finalizando el proceso en la décima semana.

Del rastreo bibliográfico efectuado se deduce que el proceso de elevación de las valvas palatinas es interpretado básicamente mediante tres bloques de teorías que podríamos denominar: TEORIA MECANICA, TEORIA DE LA TRANSFORMACION y TEORIA DE LA NEOFORMACION.

Entendiéndose por la primera aquella que refleja el cambio posicional hacia la horizontal de los elementos que han de constituir el paladar secundario, ya sea por fuerzas externas o bien por fuerzas intrínsecas de los procesos palatinos. La segunda teoría se fundamenta en la adaptación o transformación de los

elementos que han de formar paladar secundario. La tercera y última se apoya en la regresión y desaparición de los primitivos elementos para dar lugar en una fase posterior a una nueva formación denominada puentes palatinos.

PONS TORTELLA (1934) estudiando 200 ejemplares de la colección FISCHER en Viena concluye que la salida de la lengua de su situación entre los procesos palatinos es potencialmente inviable, puesto que la fuerza necesaria para este desplazamiento es incompatible con la integridad biológica de los tejidos. El cambio en la morfología de la lengua que él describe, lo relaciona con un fenómeno activo de modelamiento de la masa lingual y no con un fenómeno pasivo debido a un desplazamiento hacia abajo de la lengua. Para este autor, el paladar se forma gracias a un proceso de transformación lento y progresivo de las primitivas láminas verticales, proceso que se inicia en la región anterior y finaliza en la posterior.

La teoría de la neoformación defendida por FLEISCHMANN (1922) atribuye escasa significación a las valvas verticales ya que están destinadas a atrofiarse y desaparecer. El fundamento de esta teoría está en el hecho repetidamente observado en distintos embriones que presentan valvas palatinas horizontales con unas pequeñas elevaciones caudales que podrían ser los restos de los procesos palatinos verticales.

Actualmente, la mayoría de los autores consideran válida la teoría mecánica, existiendo dos líneas de pensamiento. Por un lado, algunos investigadores dan un papel pasivo a las valvas palatinas en el cambio de posición y serían los factores externos a ellas (extrínsecos), los que condicionarían la reorientación de los procesos. Según el otro punto de vista, el más aceptado en la actualidad, el proceso de elevación de las valvas hacia la horizontal se verificaría gracias a “fuerzas intrínsecas” existentes en las mismas.

El primer autor que da a la lengua un papel activo en el proceso de elevación de las valvas es DURSLEY en 1869. Este autor describió un embrión de cerdo en el que observaba una asimetría en la posición de las valvas, lo que fue interpretado como patológico ya que se debía posiblemente a que la lengua solo había descendido en un lado, impidiendo al proceso no elevado el cambio de posición.

En el hombre, es HIS (1901) el primero en afirmar que el descenso de la lengua era la clave del desarrollo del paladar secundario. Describe un feto de 29 mm. con valva palatina derecha vertical e izquierda horizontal, fenómeno que considera fisiológico pues piensa que el proceso se realiza en dos fases encontrándose el feto en fase de transición.

FICK (1902) interpretó el feto descrito por HIS de forma diferente. Para él, la presencia de una huella plana sobre la mandíbula del feto correspondiente al dedo pulgar fue la consecuencia de la asimetría ya que el contacto de la mano

izquierda del feto sobre su mandíbula impidió el descenso de ésta y la consiguiente salida de la lengua.

INOUE (1912) también describe un embrión de ratón asimétrico con una nueva hipótesis de su desarrollo: la presión que ejercen las valvas palatinas sobre la lengua libera un reflejo que obliga al embrión a abrir la boca y retraer la lengua. De esta forma se elevan las valvas palatinas y al cerrar nuevamente la boca, es la lengua quien oprime a las valvas hacia arriba contra el septo nasal. Interpreta el hallazgo encontrado en el embrión de ratón como debido a la asincronía en el desarrollo de uno y otro lado. Para él existe una fase preparatoria lenta y una fase final rápida.

Otros factores externos relacionados con la elevación de las valvas palatinas han sido estudiados por HUMPHREY (1969) quien pone de manifiesto la coincidencia existente entre la aparición de los reflejos de apertura de la boca y la elevación de las valvas. Los reflejos de apertura de la boca aparecen antes, durante y después de la elevación de las valvas palatinas. El descenso de la mandíbula lleva consigo el arrastre de la lengua que deja libre el espacio situado entre las valvas ayudando de esta manera a la reorientación de las mismas. Fetos de 28 mm. con valvas verticales tienen reflejos de apertura de la boca, todos los fetos de 32 mm. tienen las valvas dispuestas horizontalmente. Los estímulos necesarios para la puesta en marcha de tales reflejos son recibidos por el feto a través de mediadores químicos como nivel de oxígeno en sangre, o mediante

mecanismos físicos como son los movimientos maternos al acostarse y levantarse, la tos, el estornudo, la defecación, etc., o incluso por autoestimulación pues no hay que olvidar que durante este periodo las manos del feto se disponen la mayor parte del tiempo sobre el área perioral. La presión que ejerce el líquido amniótico proporciona un grado de estimulación más intenso que el golpeteo directo sobre la boca ya que la presión es intensificada cuando se transmite a través del fluido.

DIEWERT (1979) aplica a través de la pared interna una compresión bilateral sobre la cabeza de fetos de rata siete horas antes de que se produzca la elevación de las valvas palatinas. Consigue en el 80% de los casos la elevación de las citadas valvas, esta compresión no forma parte de la palatogénesis normal pero similares cambios en las relaciones espaciales dentro de la cavidad oronasal deben suceder al producirse los reflejos de apertura de la boca, el de deglución, etc.

SICHER (1924) dio gran importancia al mecanismo por el que se alarga la mandíbula hacia delante alcanzando el mismo nivel que el maxilar. Este desplazamiento arrastra consigo a la lengua proporcionando espacio suficiente para la elevación de las valvas.

BOLLERT y HENDRICK (1971) observan en el desarrollo del paladar del mono (*Papio einocephalus*) que el crecimiento rostral de la mandíbula tiene su primera evidencia en el estadio XXII de STREETER a la vez que se produce la rotación de

las valvas palatinas. Sin embargo, el descenso de la lengua no fue tan evidente considerando los autores imprescindible el movimiento de descenso mandibular por contracción de la musculatura intrínseca y extrínseca de la lengua; señalan además la posibilidad de que existan diferencias interespecies en el mecanismo de cierre del paladar.

JELINEK y PETERKA (1977) demuestran mediante estudios morfogénicos en el embrión de ratón H-Velaz entre los días 13 a 15 de desarrollo embrionario un marcado cambio en la configuración de la cabeza debido principalmente al intenso crecimiento mandibular que provocaría la extensión de la lengua. El desarrollo normal del paladar depende de la sincronía entre los procesos palatinos, la lengua, la mandíbula y el cráneo, siendo el factor inmediato de la horizontalización el descenso de la lengua causado por el crecimiento mandibular.

LUKE (1976) considera que en el embrión mandibular humano el cambio de forma que sufre la lengua aparece simultáneamente a la reorientación de las valvas palatinas. La acción de la musculatura intrínseca y extrínseca de la lengua sería por tanto responsable de la reorientación. Aunque en el estadio de 30 mm. no se encuentran estriaciones en el músculo, el M.E. demuestra mioblastos tardíos y miotúbulos. Estos miotúbulos muestran capacidad contractual espontánea antes de que aparezcan estriaciones.

En contraposición a las anteriores teorías, esta la emitida por WALKER y QUARLES (1973) quienes extirpan la lengua en embriones de rata antes de la reorientación de las valvas palatinas. De 37 embriones sin lengua, 28 casos habían fusionado sus valvas palatinas, mientras que de 50 embriones con lengua sólo 29 tenían las valvas fusionadas. Los autores piensan que la lengua retarda el movimiento de las valvas hacia la horizontal invalidando las hipótesis anteriores. Para ellos la fuerza necesaria para la reorientación se encuentra dentro de la propia valva, el papel de la lengua en la reorientación de las valvas es pasivo, es más, impide la reorientación.

Otro posible mecanismo implicado en la reorientación de las valvas verticales está basado en la teoría desarrollada por VERRUSIO (1970) quien mediante un ingenioso modelo mecánico intenta reproducir el movimiento de elevación de las valvas. En él representa a las valvas verticales y a la base del cráneo. VERRUSIO observa en la rata una disminución gradual de la angulación de la base craneal. El enderezamiento progresivo de ésta durante este periodo es la causa de la elevación hacia la horizontal de las valvas.

Los mucopolisacáridos ácidos presentes en las valvas pueden servir como soporte estructural para el cambio.

Para COLEMAN (1965) en fetos de rata la zona rostral de la bóveda se eleva gracias a un proceso de remodelación del proceso vertical. La remodelación se

realiza probablemente por un desplazamiento del mesénquima, resultando así una protusión dirigida medialmente en busca del proceso palatino contralateral cranealmente a la lengua. Observaciones que han sido también encontradas en otras especies por GREENE y KOCHHAR (1973b), HARRIS (1967), KOCHHAR y JOHNSON (1965), LARSSON (1962), WALKER y FRASER (1956).

GREENE y PRATT (1976) pese a considerar la coincidencia existente entre la elevación de los procesos palatinos y la movilidad lingual, piensan que es poco probable que el movimiento de la lengua sea el único responsable de la elevación de las valvas palatinas. En su opinión, el descenso moderado de la lengua facilita la elevación mediante rotación de la porción anterior de los procesos palatinos. En la región posterior la lengua está firmemente situada en la cavidad oro-nasal de manera que el movimiento caudal moderado de la lengua no permite la rotación, forzando por tanto indirectamente la remodelación del proceso palatino alrededor de la lengua hasta conseguir una posición horizontal.

El crecimiento y alineación de la base del cráneo también ha sido propuesto como responsable de la elevación de los procesos palatinos. En roedores, la base del cráneo en fase cartilaginosa sufre una rectificación justo antes y durante la elevación palatina considerando HARRIS (1964-1967), VERRUSIO (1970), WILK y cols. (1970), SMILE y cols. (1971), LARSON (1972), LONG y cols. (1973) y TAYLOR (1973; 1978) que este proceso es necesario para la elevación.

HARRIS (1967) y HUMPHREY (1971) consideran que la rectificación de la base del cráneo junto con movimientos de la mandíbula condicionan un incremento de las dimensiones verticales de la mitad anterior de la cavidad oral. Para HARRIS (1967) la elevación de la porción anterior de la base del cráneo podría facilitar la rotación de la porción anterior de los procesos palatinos.

ZEILER y cols. (1964) involucran el crecimiento mandibular en la elevación palatina. El crecimiento mandibular desplaza la base de la lengua hacia atrás y crea espacio por encima de la parte anterior de la lengua para la elevación de los procesos palatinos.

WALKER y FRASER (1956) en estudios realizados con embriones de ratón atribuyen a fuerzas intrínsecas existentes en las valvas palatinas la razón por la que los procesos palatinos se disponen horizontalmente. Estos autores pensaron que una red de fibras teñidas con fucsina aldehído presentes en las valvas palatinas de ratón en el momento de la elevación pueden ser los responsables del movimiento.

Existen numerosos trabajos que estudian el papel que juegan los componentes de la matriz extracelular en el proceso de elevación palatina ya que la matriz mesenquimal es un componente importante de los procesos palatinos y toda una serie de teratógenos alteran la síntesis y el metabolismo de estos componentes.

Justo antes y durante la elevación, los procesos palatinos sintetizan proteoglicanos, LARSON 1961, LARSON et al. 1959, WALKER 1961, produciéndose así mismo una acumulación rápida de material metacromático extracelular en el mesénquima palatino, LARSON 1962 y JACOBSON 1962. Este material metacromático fue identificado como coindritin sulfato y/o hialuronidasa, ANDERSEN et al. 1967. Los glucosaminglicanos sintetizados en el paladar durante la elevación fueron identificados por PRATT et al. 1973b. La producción y acumulación del hialuronato se ha visto asociado al engrosamiento y movimiento del tejido durante el periodo embrionario PRATT et al. 1975 y TOOLE et al. 1972. Justo antes de la elevación, el mesénquima de la mitad palatina del esbozo del proceso palatino mantiene unos espacios extracelulares más amplios que la mitad nasal de la bóveda, ANDERSEN et al. 1967.

La acumulación de hialuronato podría ser especialmente alta, por tanto, en esta porción del proceso palatino. Toda una serie de teratógenos que son capaces de inducir paladar hendido al inhibir o retrasar la elevación de los procesos palatinos, alteran el metabolismo de los glicosaminglicanos en el paladar, LARSON 1962, WILK et al. 1970, PRATT et al. 1973b. Estos estudios sugieren que los glucosaminglicanos, especialmente el hialuronato juegan un importante papel en la elevación del paladar.

Otro componente del mesénquima palatino que puede tener un papel importante es el Colágeno. Se ha encontrado un aumento significativo de colágeno en el

paladar justo en el momento de la elevación, PRATT et al. 1971. La -aminotriptina parece inhibir la elevación produciendo paladar hendido al impedir la unión de las fibras de colágeno en el paladar y en el resto del embrión, STEFFEK et al. 1972, WILK et al. 1970, PRATT et al. 1972a, PRATT et al. 1972b. Esta acción teratógica de la -aminotriptina implica que las fibras de colágena juegan un papel estructural en la elevación.

En los sistemas biológicos, los movimientos rápidos se realizan generalmente gracias a elementos contráctiles. Se ha demostrado que en el momento de la elevación palatina existe síntesis de actina y miosina, LESSARD et al. 1974. Se ha identificado un ATPasa calciodependiente (probablemente miosina) en el área posterior del paladar lo que parece sugerir que este componente representaría al músculo liso que junto con el estriado de la zona más posterior del paladar blando podría contribuir a la elevación del paladar, BABIARZ et al. 1975.

Otro aspecto importante en el desarrollo del paladar lo constituye la fusión de los procesos palatinos. Se ha demostrado mediante microscopio electrónica que la ultraestructura del epitelio palatino justo antes y durante la adhesión epitelial y la formación del rafe es muy similar entre el ratón, FARBMAS 1968, rata HAYWARD 1969, hámster CHAUDHRY et al. 1973 y humanos MATO et al. 1972, MATHIESSEN et al. 1972.

Justo antes del contacto, el epitelio del borde medial de los procesos palatinos está formado por 2-3 capas de células escamosas bajo las que se sitúan una o varias capas de epitelio cuboideo. Entre epitelio y mesénquima existe una membrana basal intacta separadora, BRINKLEY et al. 1975, CHAUDHRY et al. 1973. La superficie epitelial posee unas prominentes microvellosidades a modo de extensiones citoplasmáticas que se aplanan y llegan a desaparecer cuando contactan con el proceso palatino contralateral, DE ANGELIS et al. 1968, MATHIESSEN et al. 1972, WATERMAN et al. 1974.

Una vez establecido el contacto entre los dos procesos palatinos, se desarrolla una fuerte adhesión, demostrable por el desgarro que se produce en el epitelio al intentar separarlas, ZEILER et al. 1964, FARBMAN 1968, aunque no se han demostrado desmosomas en la unión entre ambos epitelio, FARBMAN 1968.

La mayoría de los trabajos existentes sobre adhesión palatina se basan en estudios preliminares de POURTOIS 1966, POURTOIS 1968a, POURTOIS 1968b, POURTOIS 1970. La adhesión iniciar entre las dos superficies podría explicarse por la presencia de un recubrimiento extracelular rico en hidratos de carbono.

Se ha demostrado un aumento marcado de esta sustancia en la superficie epitelial medial justo antes del contacto, PRATT et al. 1973, PRATT et al. 1975, GREENE et al. 1974. También se ha demostrado la aparición de un material filamentoso en

varias especies en esta superficie medial, WATERMAN et al. 1973 aunque no en el humano.

La presencia de este recubrimiento hidrocarbonado en la superficie epitelial medial podría explicar el “potencial” de fusión que muestran los procesos palatinos de la rata y ratón in vitro, POURTOIS 1966, VARGAS 1967. Las superficies epiteliales adyacentes se adhieren pero no existe fusión de sus membranas durante la formación del rafe medio. Parece, por tanto, que las sustancias hidrocarbonadas de superficie que aparecen de forma programada en el desarrollo embrionario juegan un papel importante en la adhesión de las dos bóvedas adyacentes.

A nivel de la superficie medial de los procesos palatinos se producen fenómenos de muerte celular programada, MATO et al. 1966, SMILEY 1970, SMILEY et al. 1971, MATHIESSEN et al. 1972. Previamente se produce en las células del epitelio una serie de cambios preautolíticos como el crecimiento mitocondrial o la aparición de cuerpos lisosómicos en esta superficie epitelial, SWEENEY et al. 1970, MATO et al. 1972, MATO et al. 1966, HAYWARD 1969.

Mediante técnicas de recombinación epitelio-mesenquimal POURTOIS 1969, TYLER et al. 1975 se ha podido apoyar la hipótesis de que la autólisis del borde epitelial medial depende de la interacción previa entre estos dos tejidos. No se sabe sin embargo el momento exacto en que estas células se decantan

irreversiblemente hacia la muerte aunque se ha demostrado algunos compuestos que inhiben la fusión al impedir la muerte celular como la -Trenilamina, BAIRD et al. 1973, hadacidina FAIRIBANKS et al. 1974, factor de crecimiento epitelial HASELL et al. 1974, Diazo-oxo-nor leucina.

El primer signo de muerte celular programada en el reborde epitelial medial es la detención de la síntesis de DNA. El desarrollo del paladar en embriones de pollo puede ser un buen sistema experimental de estudio ya que en esta especie no parece existir contacto epitelial y por tanto no llega a producirse la fusión y formación de un paladar secundario.

Tras la adhesión de ambos epitelios en la línea media y el comienzo de la autolisis no es posible distinguir entre una y otra superficie ya que se forma un rafe en la línea media del futuro paladar secundario.

Este rafe cambia muy rápidamente y pasa de poseer inicialmente 4 ó 5 capas a ser uni o biestratificado, SMILEY et al. 1968, HAYWARD 1969. Cranealmente, el rafe se expande en un área triangular a nivel de la superficie nasal del paladar secundario, SMILEY et al. 1968; mientras que caudalmente, en la superficie oral también se produce una expansión triangular del mismo. Estas dos zonas se caracterizan por poseer amplios espacios extracelulares y células que contienen granulaciones densas, probablemente lisosomas fosfatasa-ácida positivos, MATO et al. 1967.

La presencia de cuerpos lisosómicos es frecuente en el rafe medio y rara vez en el resto del epitelio que recubre la cavidad oronasal, MATO et al. 1967. La autólisis del rafe medio se lleva a cabo por enzimas lisosómicos producidos en estas células del rafe medio, lo que indica que éstos participan en la muerte celular programada.

Según avanza la autólisis del rafe medio en las zonas triangulares superior e inferior, las células epiteliales se hacen de contorno irregular y se van haciendo más amplios los espacios extracelulares. Sin embargo, a lo largo de este proceso, las células permanecen unidas por dismosomas y la degeneración inicial del epitelio no está directamente asociada a la ruptura de la membrana basal, HAYWARD 1969.

Las fases finales de la ruptura del rafe epitelial medio tanto en paladar blando como duro suponen la desestructuración de la membrana basal que separaba epitelio de mesénquima así como la emigración de macrófagos a esta zona, con la consiguiente fagocitosis de las células epiteliales en vías de degeneración, KOZIOL et al. 1969, MATHIESSEN et al. 1972, SHAH et al. 1974.

La desaparición de este rafe medio permitiría el entremezclamiento de las células mesenquimales de ambas bóvedas palatinas. Sin embargo, se ha demostrado que

no existe un gran entremezclamiento entre los componentes mesenquimales de uno y otro palatino, KOCH et al. 1973.

Tras esta revisión bibliográfica quedan patentes los diferentes criterios emitidos por los autores que han estudiado el desarrollo del paladar, criterios muchos de ellos discrepantes que afectan a los componentes embrionarios del mismo, es decir al paladar primario y secundario.

La elevada incidencia que en la actualidad tienen las malformaciones del paladar unido al enorme avance de la cirugía maxilofacial y plástica, exigen un preciso conocimiento de los procesos implicados en su génesis.

En nuestra opinión, las múltiples hipótesis emitidas sobre el desarrollo del paladar, en especial las referidas al paladar humano, no explican satisfactoriamente los mecanismos que conducen a su formación.

La extensa colección de embriones y fetos humanos existente en el Instituto de Embriología de la Universidad Complutense, Prof. JIMÉNEZ COLLADO, permite un estudio completo y detallado del desarrollo del paladar, objetivo que pretende nuestro estudio y que en nuestra opinión justifica plenamente la realización de nuestra Tesis Doctoral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo de investigación base de Tesis Doctoral se han utilizado 30 embriones y 5 fetos humanos procedentes de embarazos ectópicos e histerectómicos de los que seleccionamos y protocolizamos 15. Los especímenes pertenecen en su totalidad a la Embrioteca del Instituto de Embriología de la Universidad Complutense, Prof. J. JIMÉNEZ COLLADO.

Los embriones y fetos fueron sometidos a las técnicas habituales de laboratorio: fijados en formol neutro al 10%, seguidamente deshidratados con etanol a concentraciones crecientes, aclarados con butanol o benceno excepto el BR-4 que lo fue con benzoato de metilo y benceno y más tarde incluidos en parafina según el proceder de PETERFI. Posteriormente, los bloques se cortaron en series transversales, frontales o sagitales con un grosor de corte que oscila entre 8 y 10 micras.

La tinción empleada fue fundamentalmente la Hematoxilina de HARRIS-EOSINA, habiéndose utilizado también en algunos especímenes el Tricrómico de VAN GIEMSA, Azan y Azocarmin.

En la tabla 1 anexa, recogemos las características más relevantes de los embriones y fetos seleccionados y protocolizados.

EMBRIÓN	TAMAÑO	EDAD	ESTADIO DE O'RAHILLY (*)	TINCIÓN
CANO	3 mm	24 días	11	Tricrómico de Van Giemson
CE	3,5 mm	27 días	12	H-E
GV-5	3,5 mm	27 días	12	H-E
PT-13	4,8 mm	28 días	13	H-E
CN-7	5 mm	29 días	13	H-E
OY-4	6 mm	30 días	14	H-E
BOT-9	9 mm	35 días	15	H-E
PH	11 mm	41 días	16	H-E-Azán
NO	15 mm	45 días	18	H-E
PR	19 mm	51 días	20	H-E
CAS	20 mm	51 días	20	H-E
GI-4	26,5 mm	54 días	22	H-E
BR-4	28 mm	57 días	23	Azocarmín-H-E
FL	28 mm	57 días	23	H-E
OY-2	38 mm	38 semanas	--	H-E

TABLA 1

(*) O'RAHILLY, R.; BOSSY, J.; MÜLLER, F. (1981). An introduction to staging of the human embryo. Bull. Anat. 65, 189: 141-233

RESULTADOS

Embrión humano: CANO (14 pares de somitos)

Edad: 24 días

Longitud: 3 mm.

Estadio 11 de O'Rahilly

Dirección de corte: Sagital

Tinción: Tricrómico de Van Gieson

En este embrión el intestino cefálico cranealmente está cerrado y separado del stomodeum por la membrana bucofaríngea. El esbozo cardíaco debido al pliegue cefálico se sitúa caudal a stomodeum y ventral a intestino cefálico; el tubo neural a nivel del prosencéfalo continua abierto a cavidad amniótica ya que se mantiene aún el neuroporo craneal.

El stomodeum o boca primitiva (S) se localiza caudal a prosencéfalo (P) y craneal a cavidad pericárdica (CP). En estas fases está formado por una invaginación ectodérmica cuyo fondo se mantiene en contacto con el endodermo del extremo superior del intestino cefálico (C). El límite entre las citadas estructuras lo forma la membrana Bucofaríngea (B).

A mayor aumento (25x) de la figura anterior donde nítidamente se observa la estructura de la membrana bucofaríngea (B) constituida por las capas

ectodérmica, de situación ventral y en continuidad con el ectodermo de la boca primitiva, y endodérmica, dorsal y en continuidad con el intestino cefálico. La orientación de la citada membrana es frontal y no posee ninguna dehiscencia a lo largo de ella.

El mesodermo que rodea al intestino cefálico (M) es escaso y no existe entre stomodeum (S) y prosencéfalo (P) ni tampoco entre stomodeum (S) y cavidad pericárdica (PE).

S	Stomodeum
P	Prosencéfalo
CP	Cavidad pericárdica
C	Intestino cefálico
B	Membrana Buco faríngea
M	Mesodermo





Embrión humano: CE

Longitud: 3,5 mm.

Edad: 27 días

Dirección de corte: transversal

Tinción: Hematoxilina de Harris-Eosina

Estadio: 12 de O'Rahilly

En este espécimen de 24 pares de somitos la membrana bucofaríngea ha desaparecido completamente existiendo continuidad entre los componentes ecto y endodérmico de la cavidad bucal. El stomodeum queda limitado entre el relieve frontal y el arco mandibular. No se ha observado en el relieve frontal evidencia de las placodas nasales, sin embargo en el techo de stomodeum existe una evaginación irregular que representa la primera manifestación de la adenohipófisis.

El intestino faríngeo (FA) posee una luz irregular con evaginaciones laterales que representan las bolsas faríngeas 2ª, 3ª y 4ª en el lado derecho (B2, B3 y B4) y 2ª y 3ª en lado izquierdo (B2 y B3). De igual forma, coincidiendo con la posición que ocupan las bolsas faríngeas, el ectodermo se deprime y forma a cada lado en la región branquial los surcos o hendiduras branquiales homónimas, solo visibles en esta figura las hendiduras 2ª y 3ª del lado derecho (S2 y S3). Entre hendiduras

branquiales y bolsas faríngeas, el mesodermo branquial se fragmenta delimitándose claramente los arcos branquiales 1º, 2º y 3º (M1, M2 y M3) cada uno con su respectivo arco arterial (A1, A2 y A3).

En el relieve frontal se distingue la vesícula diencefálica (D) que a nivel de su cara inferior se relaciona con una evaginación ectodérmica amplia que representa el esbozo de la adenohipófisis (A). En el lado izquierdo, el mesodermo del primer arco se continua sin límite con el mesodermo del relieve frontal.

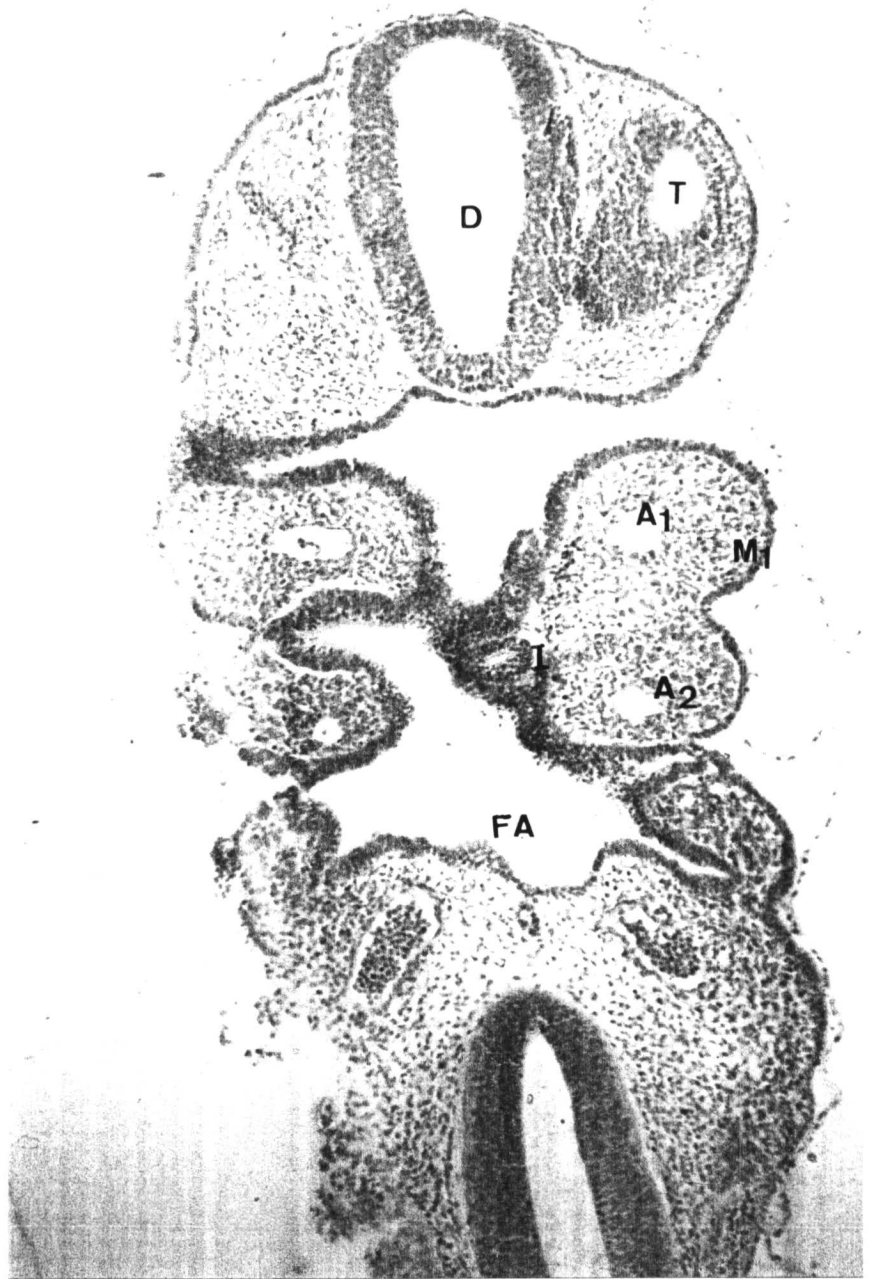
En el suelo del intestino faríngeo se visualiza el esbozo tiroideo impar y medio invaginado en el área mesobranquial entre el primer y segundo arco branquial (M1 y M2). Las bolsas faríngeas 2ª, 3ª y 4ª (B2, B3 y B4) izquierdas y 3ª y 4ª derechas son muy evidentes, así como los arcos arteriales 1º, 2º y 3º (A1, A2, A3). Dorsal a intestino faríngeo y en la línea media se sitúa la notocorda (N) que lateralmente se relaciona a cada lado con las aortas Dorsales (AD).

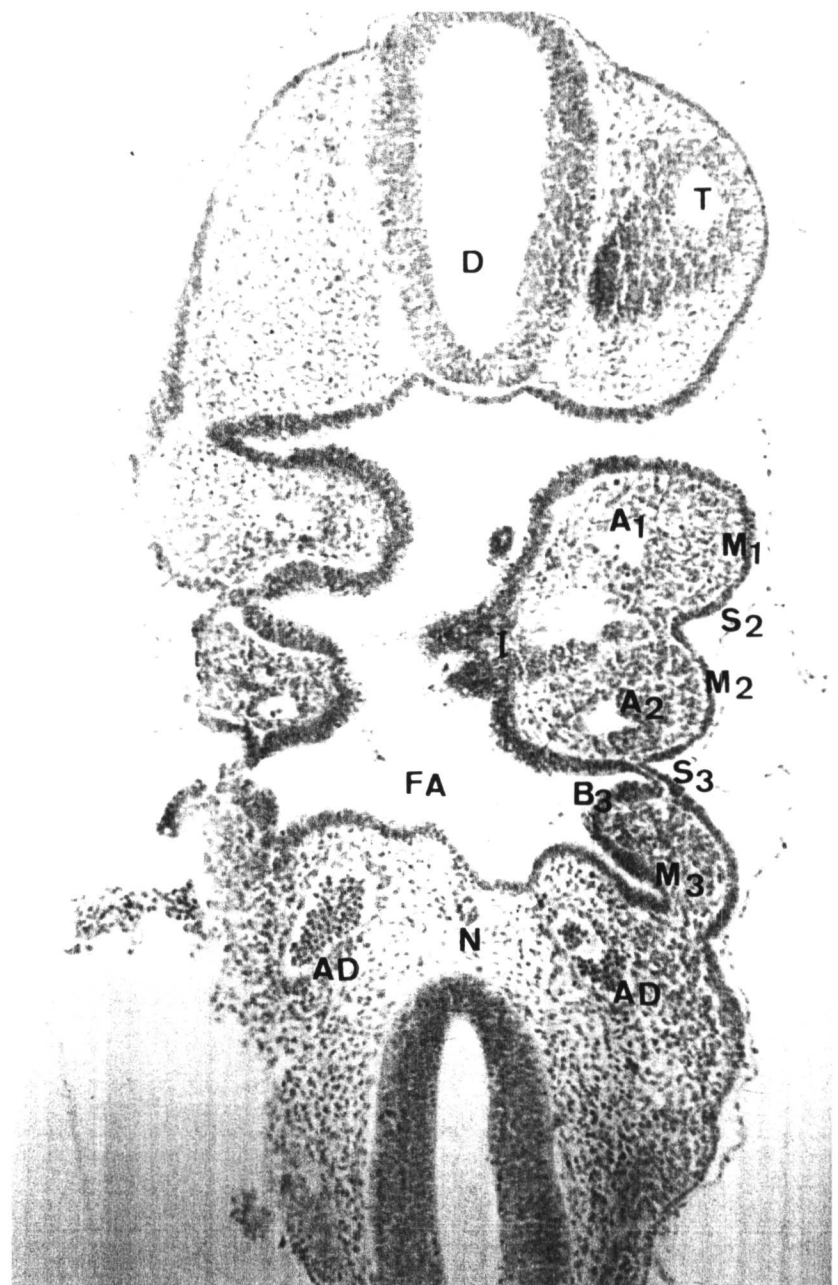
El stomodeum queda limitado cranealmente por el relieve frontal y caudalmente por el arco mandibular, en este corte no fusionado en la línea media. El mesodermo del relieve frontal no es muy abundante y presenta en el lado derecho el extremo posterior de la vesícula Telencefálica derecha (T).

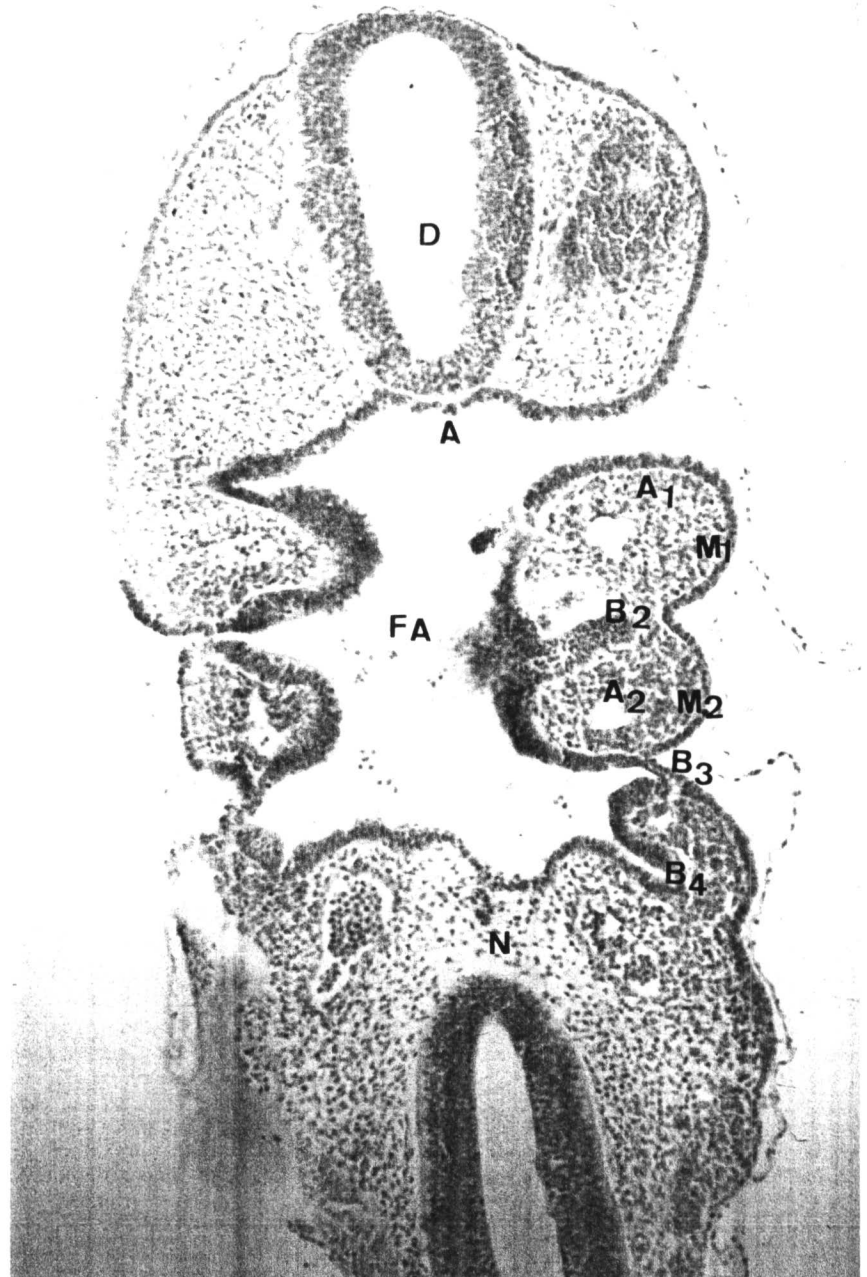
En una sección caudal a la anterior, se aprecian nuevamente los límites del stomodeum destacando la fusión que existe en la línea media del arco

mandibular (M1). Continúa observándose el esbozo tiroideo impar y medio (I) , los arcos arteriales 1º, 2º y 3º en ambos lados (A1, A2 y A3), vesículas Diencefálica (D) y Telencefálica (T) e intestino faríngeo, éste último con luz muy irregular y desplazado dorsalmente.

F.A.	Intestino Faríngeo
B2	Bolsa faríngea 2^a
B3	Bolsa faríngea 3^a
B4	Bolsa faríngea 4^a
S2	Hendidura branquial 2^a
S3	Hendidura branquial 3^a
M1	Primer arco branquial
M2	Segundo arco branquial
M3	Tercer arco branquial
A1	Primer arco arterial
A2	Segundo arco arterial
A3	Tercer arco arterial
D	Diencéfalo
A	Esbozo de Adenohipófisis
AD	Aorta Dorsal
T	Vesícula Telencefálica
N	Notocorda







Embrión humano: PT-13

Edad: 28 días

Longitud: 4,8 mm.

Estadio: 13 de O'Rahilly

Tinción: Hematoxilina de Harris-Eosina

Dirección de cortes: Transversales.

El embrión PT-13 carece de membrana bucofaríngea y no presenta evidencias de placodas olfativas por lo que aún no se ha iniciado la formación del paladar primario. Es significativo el desarrollo experimentado por la adenohipófisis que emerge del techo del stomodeum y rodea la cara inferior del diencéfalo.

Del techo de stomodeum emerge el esbozo de la adenohipófisis (A) como evaginación irregular que rodea la cara dorso-caudal del Diencéfalo (D) con la que contacta. Es visible igualmente la primera bolsa faríngea (B1) izquierda aislada del intestino faríngeo y en contacto con el fondo de la primera hendidura branquial (H1) interponiéndose entre ambas estructuras la membrana faringo-branquial (*) correspondiente, esbozo de la membrana del tímpano. En el lado derecho se observa la segunda bolsa faríngea que se sitúa dorsal al primer arco arterial (A1) Y por tanto dorsal al primer arco branquial (MI).

La cara posterior del intestino faríngeo se relaciona con la notocorda (N) y a mayor distancia con las aortas dorsales (AD).

En un corte inferior al anterior en el que se observa al stomodeum (S) entre los mamelones frontal y mandibular. En el mamelón frontal es evidente la vesícula diencefálica (D) y las Telencefálicas (T) manteniendo la derecha amplia comunicación con la vesícula diencefálica. El techo del stomodeum es irregular en su porción media, precisamente en la región relacionada con el suelo diencefálico.

Los mamelones mandibulares (M1) están separados entre sí en la línea media estableciéndose a este nivel comunicación entre stomodeum e intestino faríngeo. Este último muy irregular, posee en sus paredes laterales las bolsas faríngeas segunda y tercera en lado izquierdo (B2 y B3) y segunda, tercera y cuarta en lado derecho; siendo también evidentes los arcos arteriales primero, segundo y tercero (A1, A2 y A3), este último desembocando en la derecha a la aorta dorsal (AD) de este lado. Dorsal al intestino faríngeo y en la línea media se sitúa la notocorda.

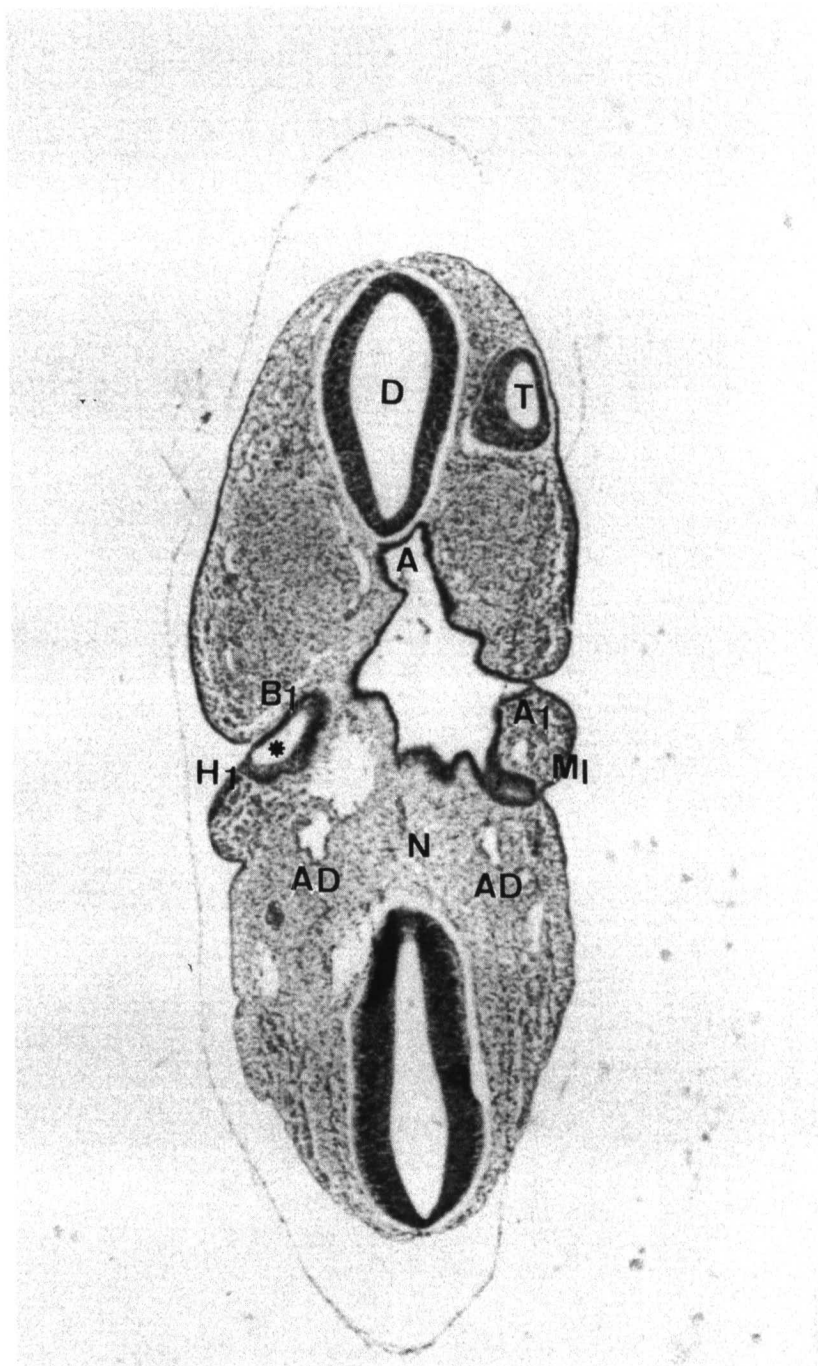
Sección correspondiente al área mesobranquial ocupada en su zona central por el esbozo tiroideo impar y medio (I). El techo del stomodeum (S) lo constituye el mamelón frontal que contiene las vesículas diencefálica (D) y Telencefálicas (T) ampliamente comunicadas entre sí por los conductos de Monro (MO). El mesodermo situado entre diencéfalo y telencéfalo por un lado y ectodermo del

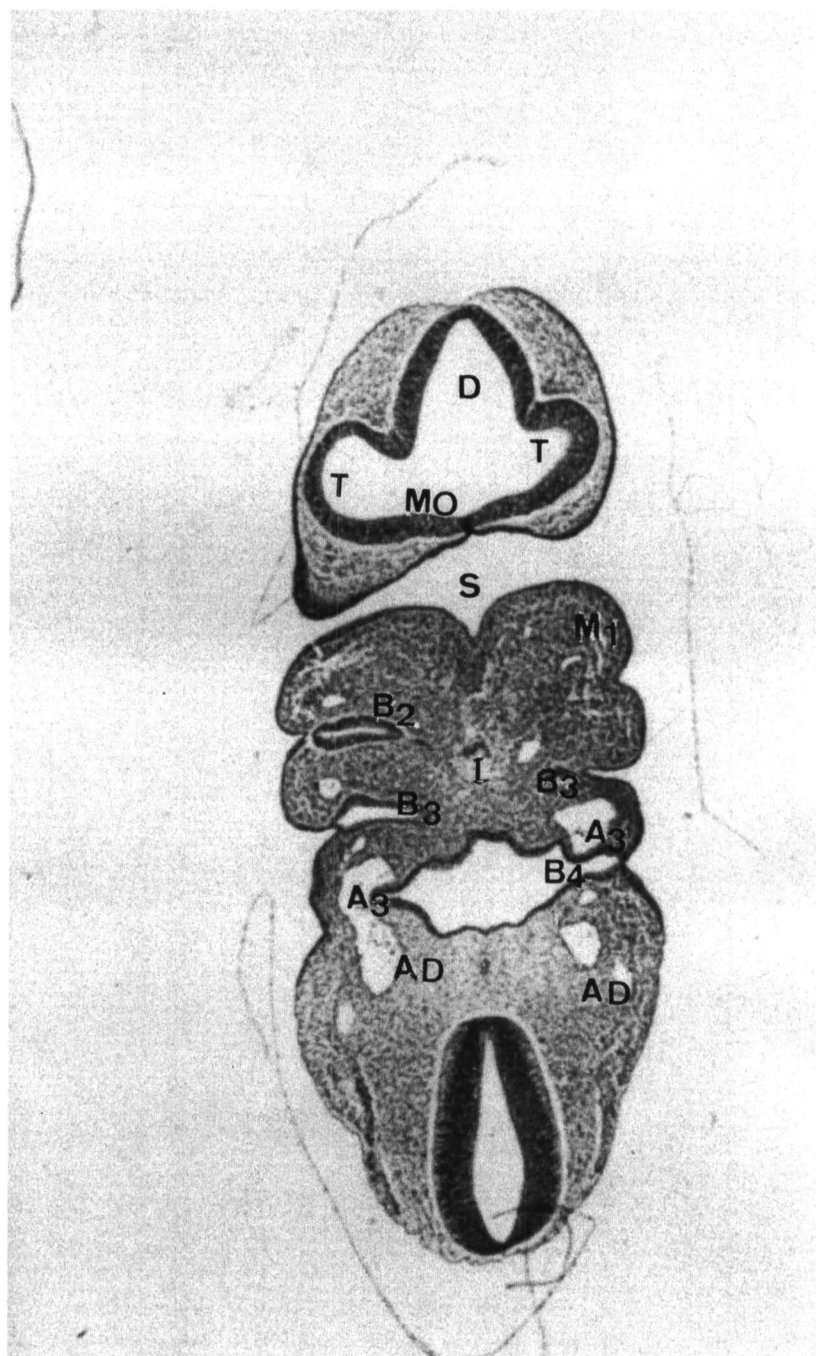
techo de la boca primitiva por otro carece de diferenciación siendo algo más abundante que en estadios previos.

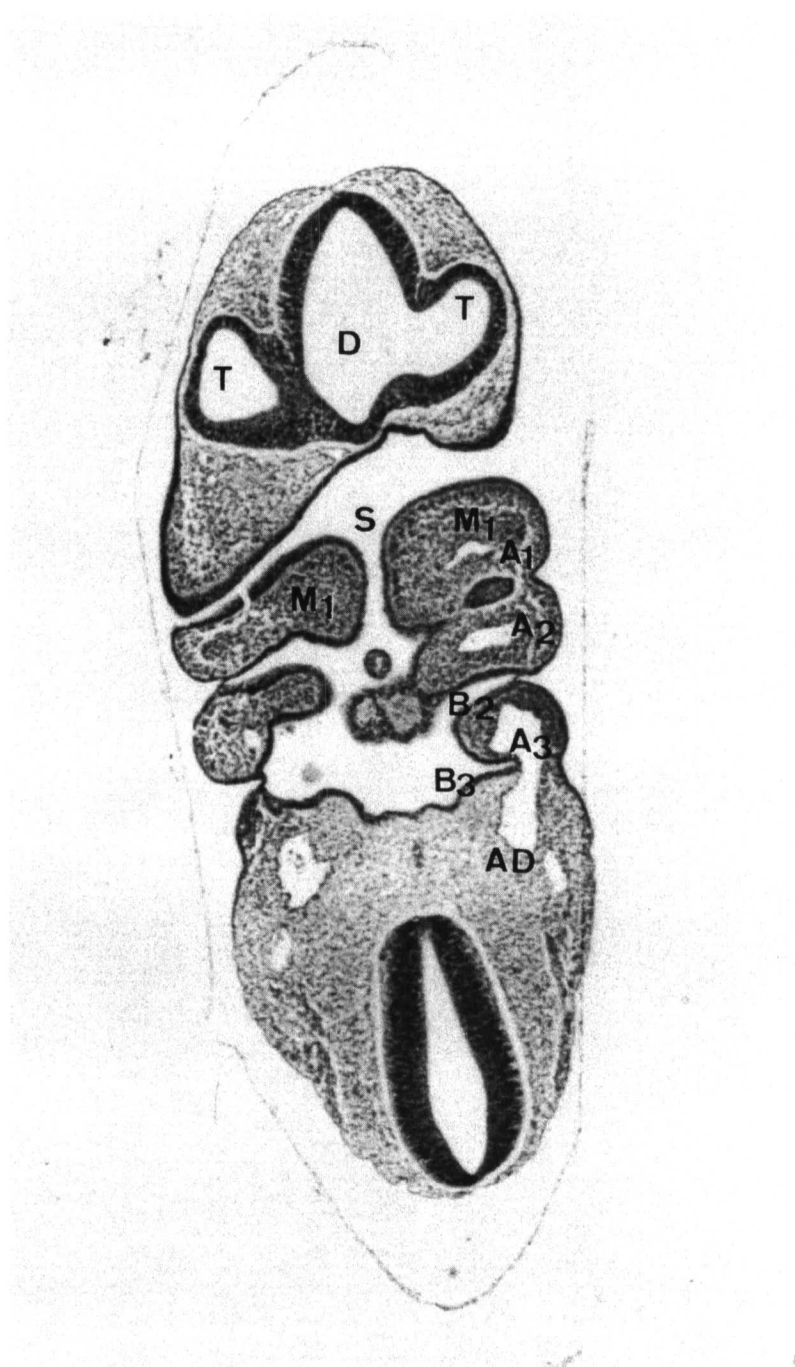
A este nivel, los mamelones mandibulares (M1) están prácticamente fusionados entre sí quedando sólo como indicador de su duplicidad una suave depresión en la cara bucal, precisamente la delimita caudalmente al stomodeum.

También son visibles en esta microfotografía las bolsas faríngeas segunda y tercera (B2 y B3) izquierdas y tercera y cuarta derechas (B3 y B4) ésta última situada dorsal al tercer arco arterial (A3) y ventral a aorta dorsal (AD) de este lado.

A	Esbozo adenohipófisis
D	Diencéfalo
B1	Primera bolsa faríngea
B2	Segunda bolsa faríngea
H1	Hendidura branquial primera
H2	Hendidura branquial segunda
*	Membrana faringo-branquial
A1	Primer arco arterial
M1	Primer arco branquial
N	Notocorda
AD	Aorta dorsal
S	Stomodeum
T	Vesícula telencefálica
B3	Tercera bolsa faríngea
B4	Cuarta bolsa faríngea
A2	Segundo arco arterial
A3	Tercer arco arterial
I	Esbozo tiroideo impar y medio
MO	Conducto de Monro







Embrión humano: CN-7

Edad: 29 días

Longitud: 5 mm.

Estadio: 13 de O'Rahilly

Tinción: Hematoxilina de Harris-Eosina

Dirección de cortes: transversal

En este espécimen observamos por vez primera las placodas nasales como engrosamientos ectodérmicos localizados en la porción ventro-lateral del mamelón frontal. Para ilustrar este protocolo hemos seleccionado cortes discontinuos de la región bucofaríngea ordenadas cráneo-caudalmente.

Del techo del stomodeum (S) surge como evaginación irregular el esbozo de la adenohipófisis (A) que contacta y rodea al suelo diencefálico (D). El mamelón mandibular (Mi) posee en su cara bucal una suave depresión situada frente al esbozo de la adenohipófisis que representa la zona de contacto y fusión del primer arco branquial de cada lado.

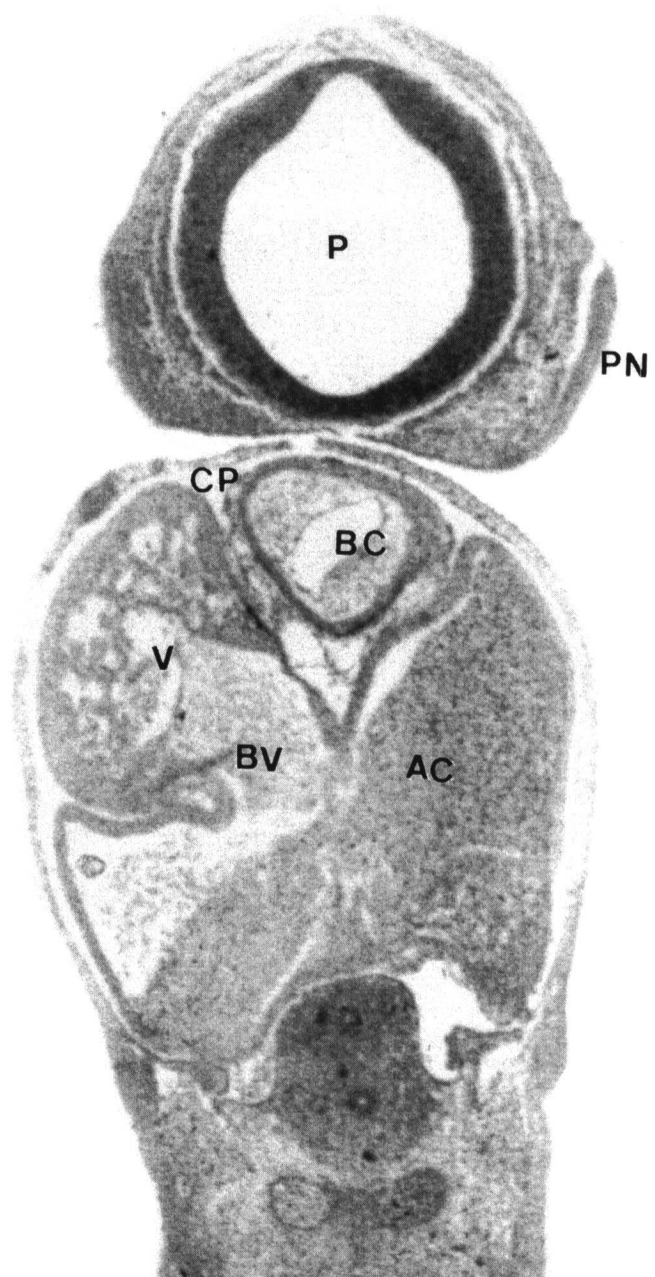
Como consecuencia de la oblicuidad de los cortes de este embrión observamos en el lado derecho la tercera bolsa faríngea (B3) y su conducto faringo-branquial correspondiente.

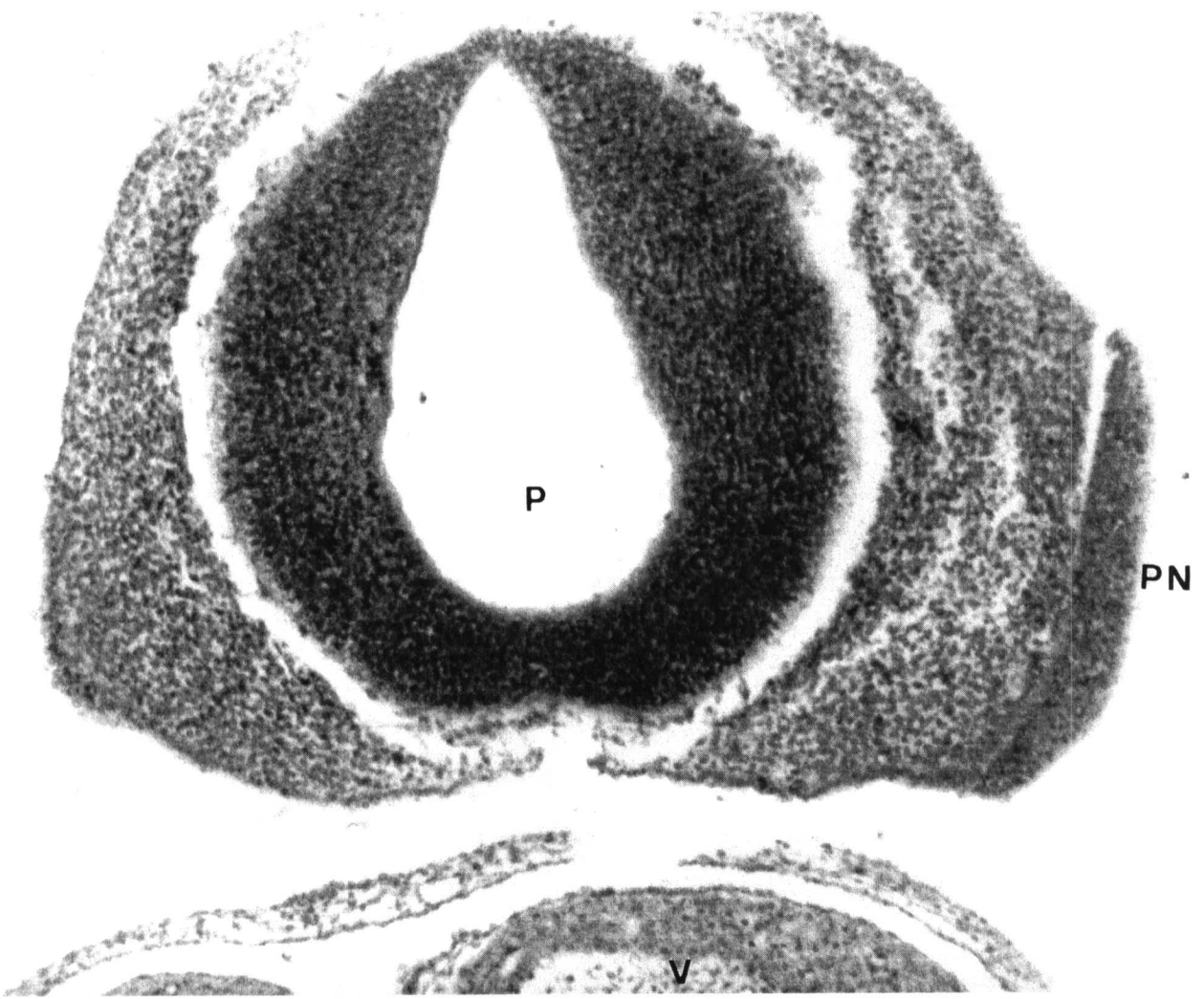
A la izquierda del diencéfalo y próximo a la superficie ectodérmica del polo cefálico se sitúa el esbozo ocular con sus respectivas capas retiniana y pigmentaria.

Esta microfotografía corresponde a una sección caudal a la anterior en la que se observa el techo del stomodeum (S) relacionado con la vesícula prosencefálica (P) enormemente dilatada. En la porción lateral del mamelón frontal, el ectodermo está engrosado constituyendo la placoda nasal (PN). Caudal al mamelón frontal se sitúa la cavidad pericárdica (CP) en cuyo interior se observa al ventrículo primitivo (V), bulbus cordis (BC) y atrio común (AC).

Aumento de la figura anterior en el que se contempla la estructura de la placoda nasal izquierda (PN). La citada placoda está integrada por su epitelio pluriestratificado separado del mesodermo subyacente por una nítida basal. El mesodermo interpuesto entre placoda nasal y prosencéfalo (P) no presenta ninguna diferenciación.

P	Prosencéfalo
CP	Cavidad pericárdica
V	Ventrículo primitivo
B	Bulbus cordis
AC	Atrio común
PN	Placoda nasal
B-V	Conducto bulbo-ventricular primario
A-V	Conducto atrio-ventricular
DD	Cresta conal dextro-dorsal
SV	Cresta conal sinistro-ventral





Embrión: OY-4

Edad: 30 días

Longitud: 6 mm.

Estadio: 14 de O'Rahilly

Tinción: Hematxilina de Harris-Eosina

Dirección de corte: transversal

En el embrión OY-4 la placoda olfativa inicia un proceso activo de invaginación originando en cada lado la denominada fosa olfativa. La invaginación se produce en dirección craneo-dorso-medial delimitando en el mamelón frontal los procesos nasales externo e interno que circunscriben y delimitan la citada fosa. En el mamelón frontal, la fosa olfativa ocupa una posición muy anterior y lateral por lo que los procesos nasales internos de cada lado están muy separados entre si en la línea media.

Para documentar este protocolo hemos seleccionado microfotografías de cortes discontinuos de la región bucofaríngea ordenados en dirección caudo-craneal. Resaltamos la marcada oblicuidad de las secciones que justifican la asimetría observada en este espécimen.

En la porción más anterior y caudal del mamelón frontal en cuyo interior se sitúa el tubo neural encefálico (N); el ectodermo localizado en la porción lateral del citado mamelón está engrosado originando las placodas nasales (PN) que en el lado izquierdo comienza a invaginarse. El mesodermo contenido en el mamelón frontal es más abundante que en estadio previos no presentando aún signos de diferenciación.

La placoda nasal izquierda (PN) profundiza en el mesénquima subyacente avanzando en dirección craneal y medial. Se constituye de esta forma la fosa olfativa (Fo) de este lado ampliamente abierta en la pared lateral del mamelón frontal. Se distinguen ya perfectamente en el lado izquierdo los procesos nasales externo (E) e interno (I), este último situado caudal y medial a la fosa olfativa y ampliamente separado del contralateral por una suave depresión, surco interglobular (O), que se sitúa en el techo del stomodeum (S).

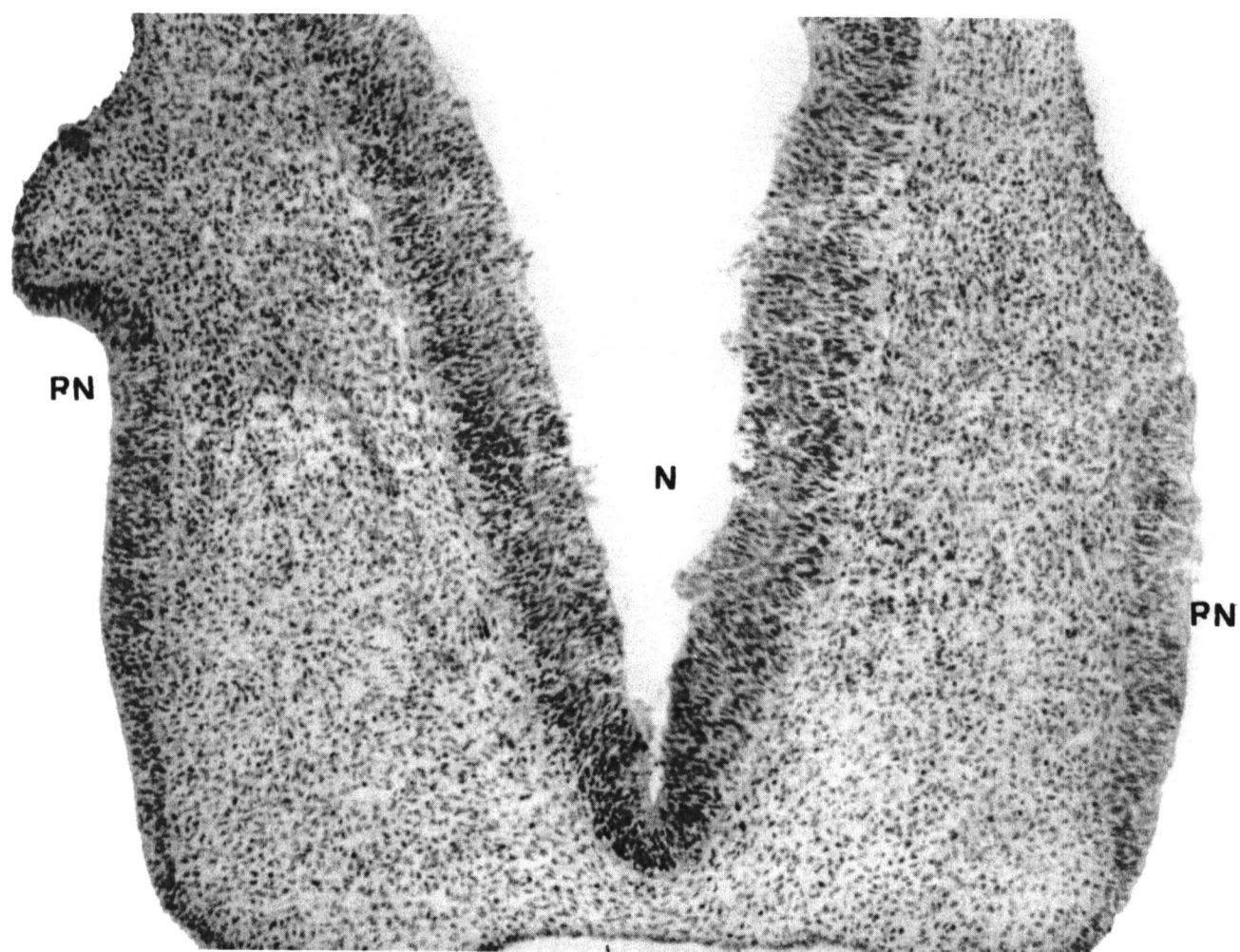
En el lado derecho se inicia igualmente la invaginación de la placoda nasal, proceso no tan marcado como en el lado izquierdo.

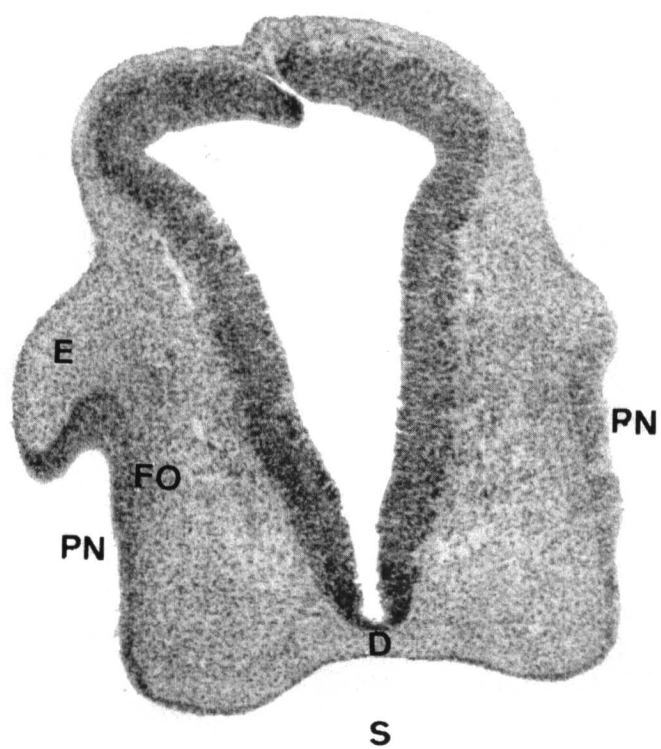
Debido a que el proceso de invaginación se extiende también en dirección craneal, observamos en esta microfotografía * la fosa olfativa izquierda (Fo). Los procesos nasales externos * internos están muy próximos entre sí, reduciéndose enormemente la apertura externa de la citada fosa en el lado izquierdo.

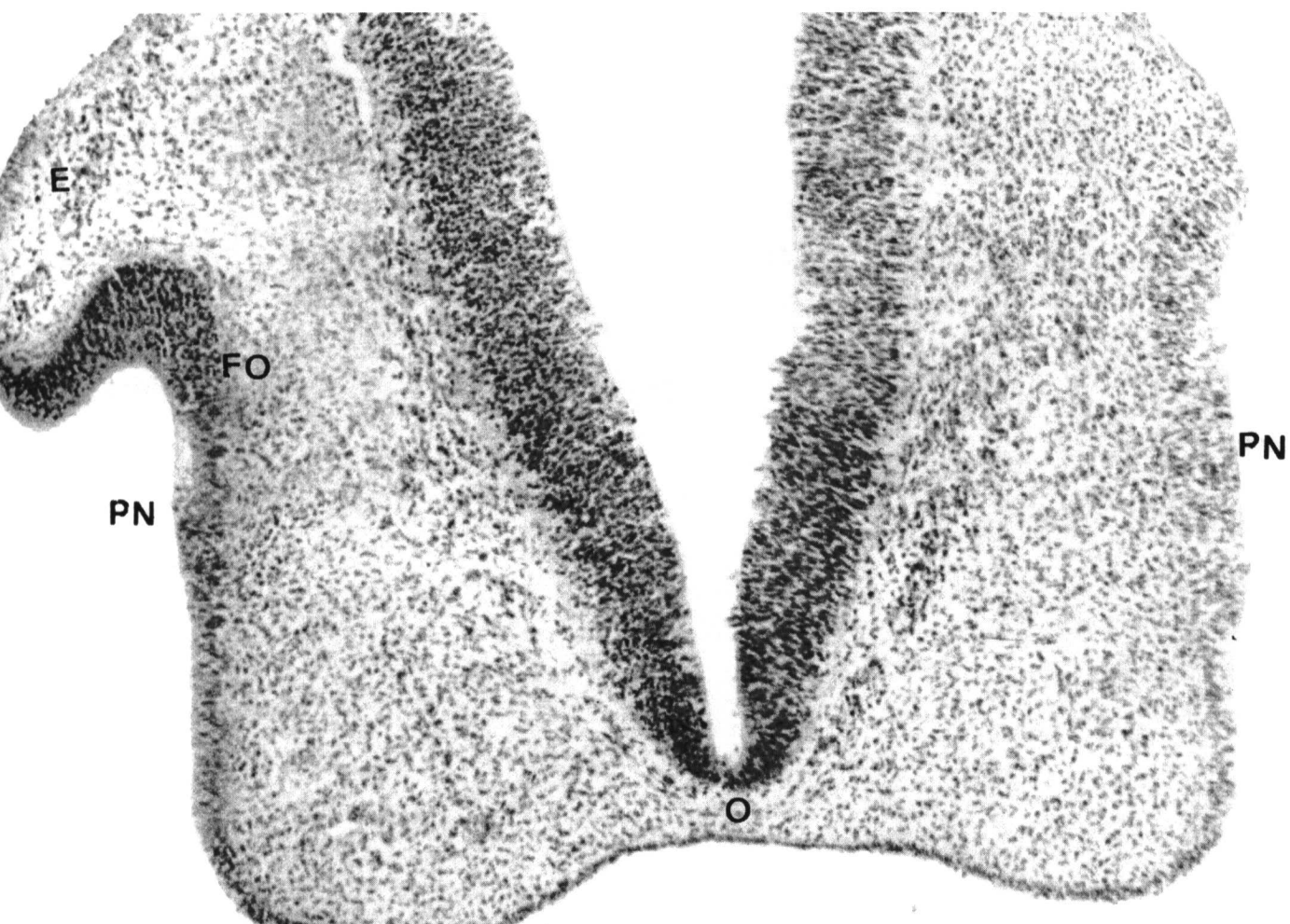
Se mantiene el amplio surco interglobular (O) así como la suave depresión de la placoda nasal (PN) en el lado derecho.

En el lado izquierdo se observa el extremo craneal y dorsal de la fosa olfativa (Fo), así como los mamelones nasal interno (I) y nasal externo (E) que al contactar entre sí originan un septo epitelial.

Prácticamente vuelve a repetirse la imagen existente en la figura anterior con relación a la placoda nasal (PN) y el surco interglobular (O).









Embrión humano: PH

Edad: 41 días

Longitud: 11 mm

Estadio: 16 de O'Rahilly

Tinción: Hematoxilina de Harris-Eosina y Azan

Dirección de cortes: Frontales

En el embrión PH el mamelón maxilar contacta con el nasal interno por debajo de la fosa olfativa; en la zona de contacto se crea un tabique epitelial de orientación parasagital. Por otra parte, existe fusión entre los mamelones nasal externo y maxilar, mareándose en la superficie un profundo surco que marca el límite entre ambos.

A nivel del extremo anterior de la fosa olfativa (FO) del lado derecho. Se observan los mamelones nasales externo (L) e interno (I) así como las vesículas Telencefálicas (T) que poseen un gran volumen.

La fosa olfativa derecha (FO) está abierta a la porción externa del techo del stomodeum (S) y sus paredes están integradas por ectodermo engrosado pluriestratificado separado del mesénquima subyacente por una nítida basal. El mesodermo contenido en los mamelones nasales externo e interno carecen de diferenciación.

En dirección dorsal, la fosa olfativa (Fo) profundiza más estrechándose la apertura que posee en el techo del stomodeum (S) por aproximación entre los mamelones nasales. Las paredes de la fosa olfativa tienen una orientación diferente, la interna es muy oblicua hacia atrás y afuera mientras que la externa es casi paralela al plano sagital.

El mesénquima situado craneal a la hoja o pared interna de la fosa olfativa está condensado.

Debido a que los cortes de este embrión son oblicuos, observamos la porción posterior de la fosa olfativa derecha y la anterior de la izquierda.

La fosa olfativa derecha (Fo) posee forma triangular con un lado craneal y medial orientado hacia el telencéfalo (T), otro lateral en contacto con el mesodermo del mamelón nasal externo (L) orientado hacia la superficie derecha de la cara en formación, y finalmente una base apoyada sobre el mesodermo del mamelón nasal interno (I) y dirigida hacia el techo del stomodeum (S). El mesodermo situado sobre el lado craneal de la fosa está claramente condensado.

En esta figura el mamelón maxilar (M) está fusionado al nasal externo (L), fusión realizada en la profundidad. Superficialmente existe un surco profundo que define el límite entre ambos mamelones.

El mamelón maxilar (M) contacta por debajo de la fosa olfativa (Fo) con el nasal interno originándose un tabique epitelial (E) orientado sagitalmente que impide el intercambio del componente mesodérmico de ambos mamelones.

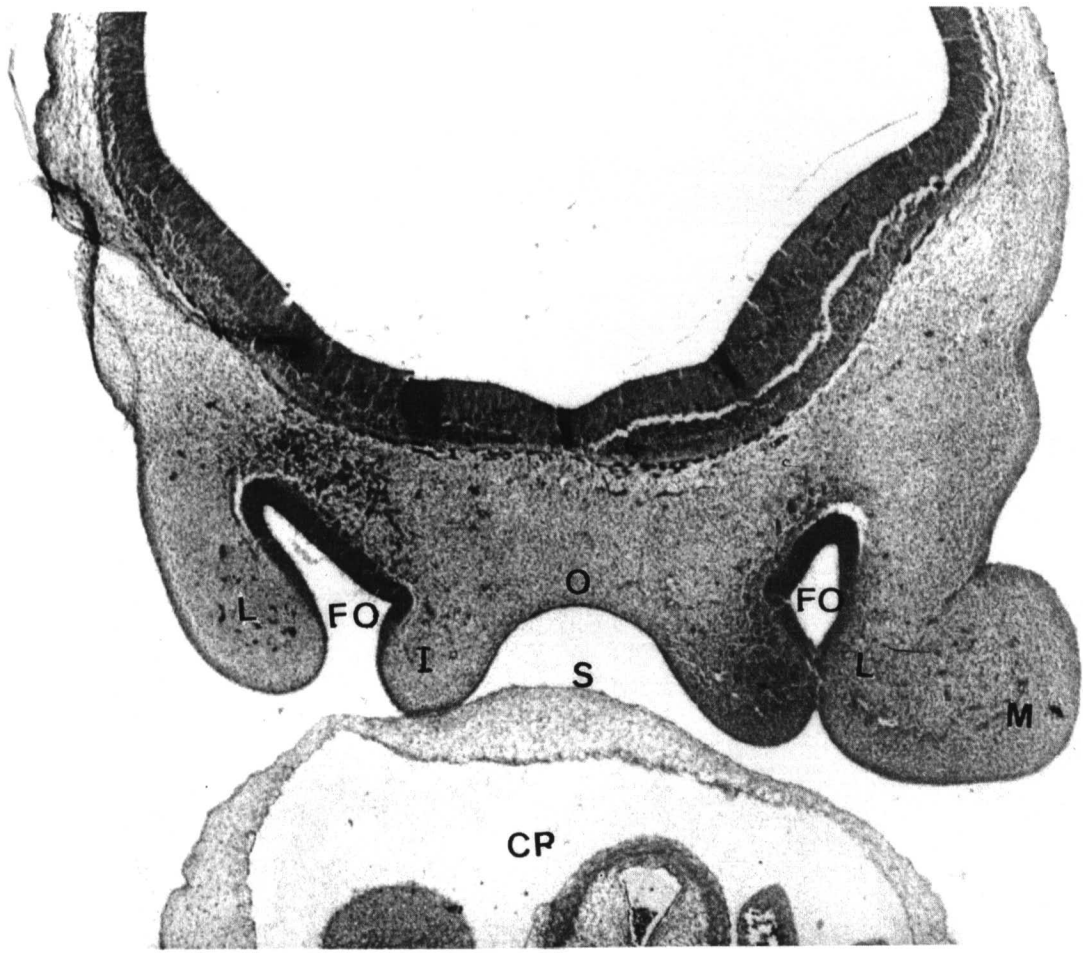
La fosa olfativa izquierda (FO) presenta las mismas características descritas anteriormente al referirnos a la derecha.

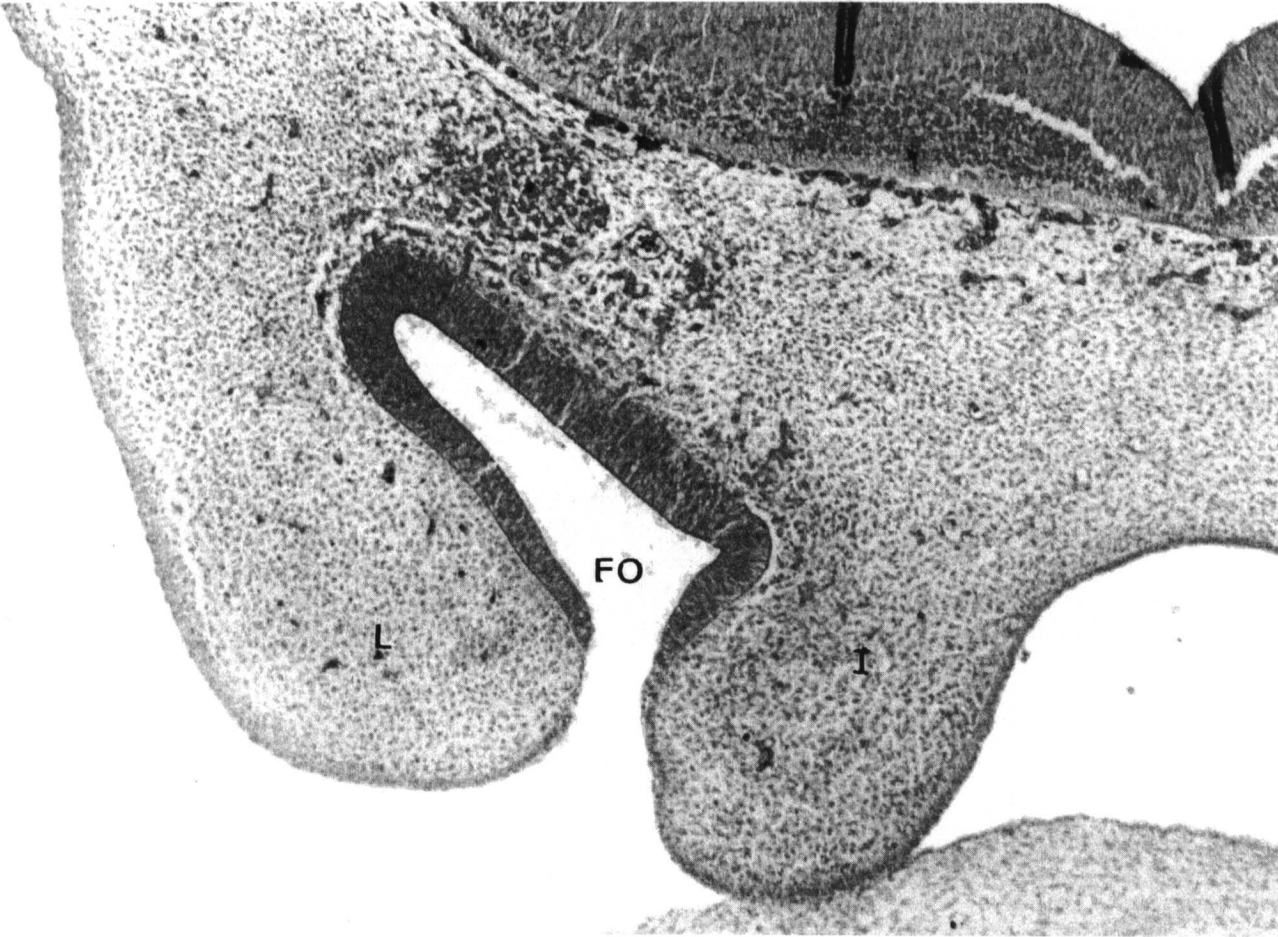
Entre los procesos nasales internos (I) se delimita en la porción media del techo del stomodeum el surco interglobular (o) que caudalmente se relaciona con la cavidad pericárdica (CP).

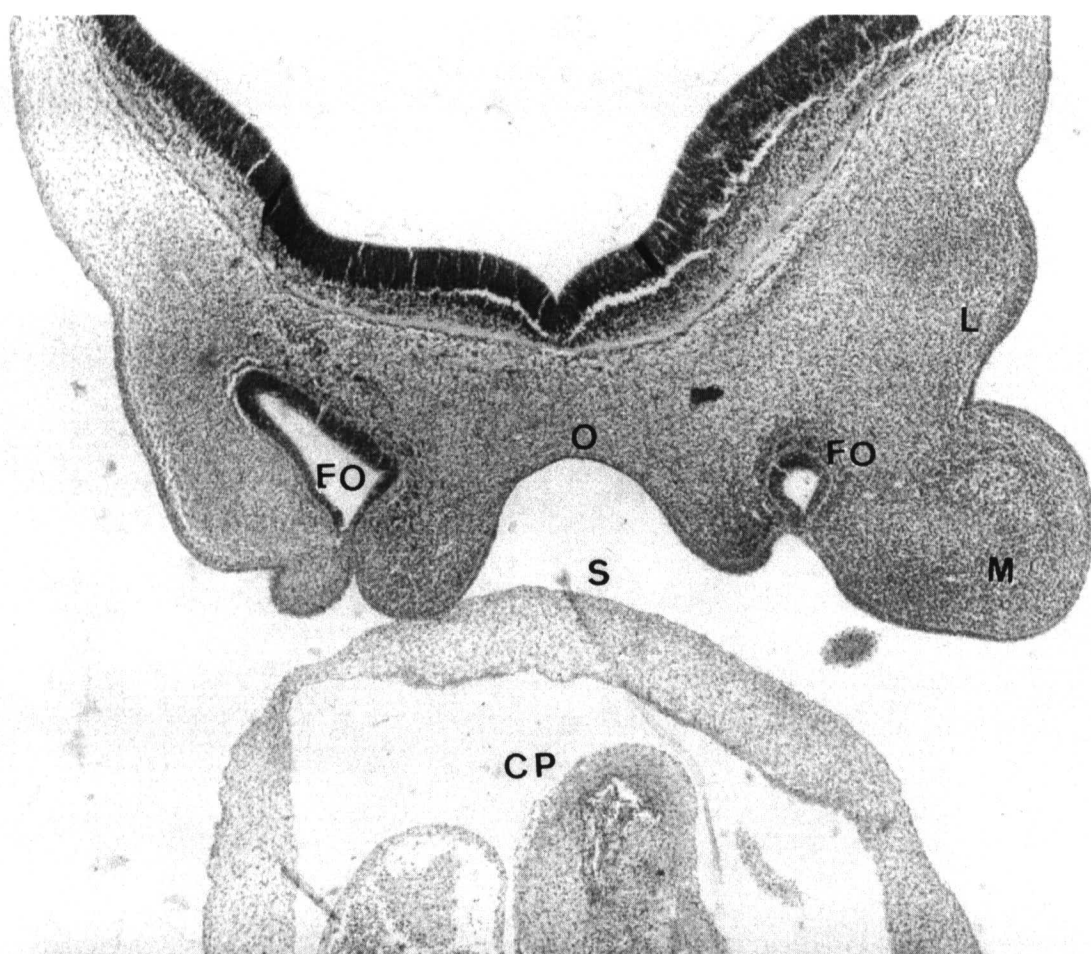
Aún más en dirección dorsal, se visualiza el extremo posterior de la fosa olfativa derecha (Fo) muy reducida de tamaño y separada del techo del stomodeum (S) por el contacto entre mamelones maxilar (M) y nasal interno (i).

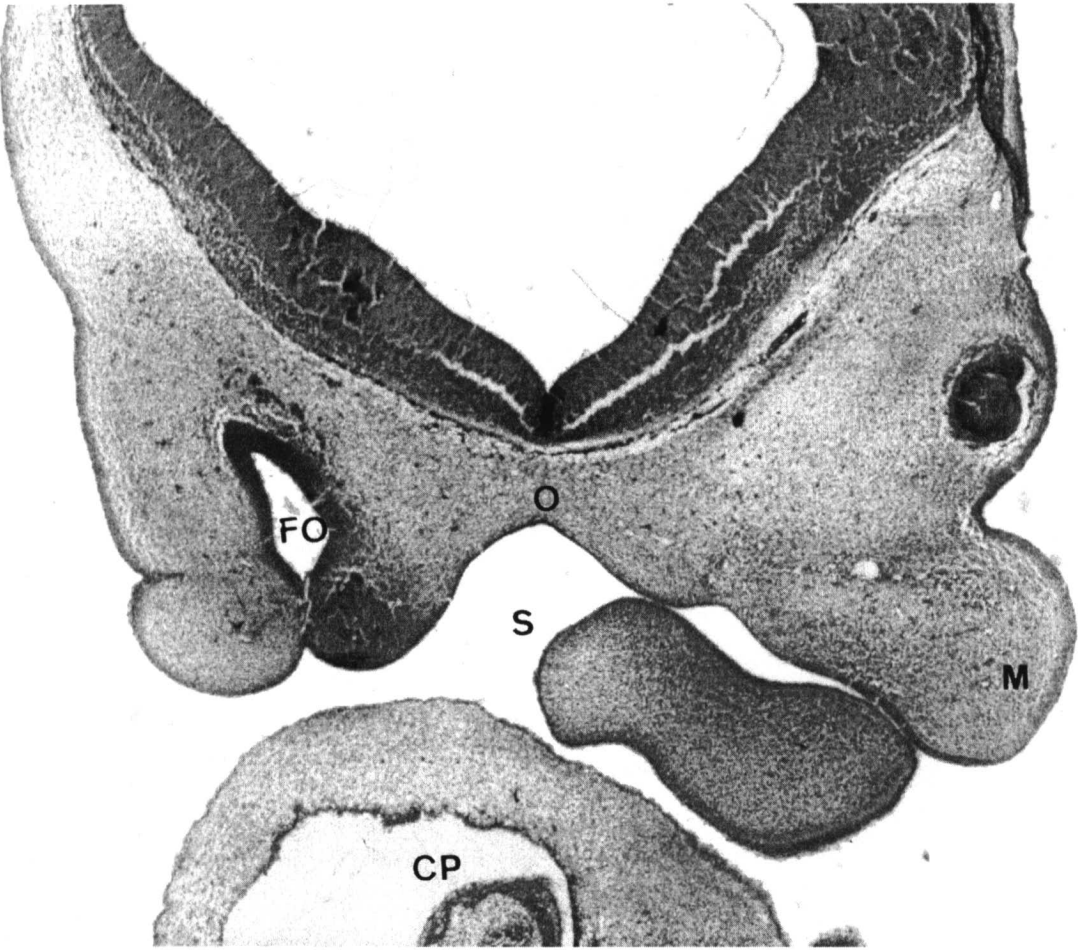
La fosa olfativa izquierda (FO) está delimitada por los mamelones nasal externo (L) e interno (I), manteniéndose abierta al stomodeum (S). Hacia atrás, el extremo anterior del mamelón maxilar (M) se fusiona al nasal externo y contacta medialmente con el mamelón nasal interno (I), contacto que ocasiona el aislamiento de la fosa olfativa.

El surco interglobular (O) es muy pronunciado.









Embrión humano: NO

Edad: 45 días

Longitud: 15 mm

Estadio: 18 de O'Rahilly

Tinción: Hematoxilina de Harris-Eosina

Dirección de cortes: Frontal

En este espécimen el paladar primario está muy evolucionado proyectándose en su mayor parte por delante del arco mandibular. Las fosas nasales primitivas están abiertas ventralmente por las coanas primitivas, mientras que dorsalmente su comunicación con la cavidad bucal está cerrada por una delgada membrana (membrana de Hochtetter) que ocluye a las coanas primitivas.

Se observa a la fosa olfativa izquierda (Fo) a nivel de su porción anterior delimitada por los mamelones nasales externo (L) e interno (I) y abierta a la porción izquierda del techo del stomodeum (S).

El surco interglobular (O) es muy tenue quedando subyacente a él la cavidad pericárdica (CP). Las vesículas telencefálicas (T) poseen un gran desarrollo y están separadas entre sí en la línea media por un mesénquima laxo.

En dirección dorsal, la fosa olfativa izquierda (FO) está aislada del stomodeum (S), separación que realiza el mesénquima aportado por el mamelón maxilar (M) fusionado al mamelón nasal interno (I). El mesénquima situado craneal a la fosa olfativa izquierda es muy denso y en él pueden distinguirse ya abundantes filetes nerviosos.

La fosa olfativa derecha (FO) está abierta al stomodeum (S) y delimitada por los mamelones nasales externo (L) e interno. El surco interglobular (O) continua poco marcado situándose subyacente a él la cavidad pericárdica (CP).

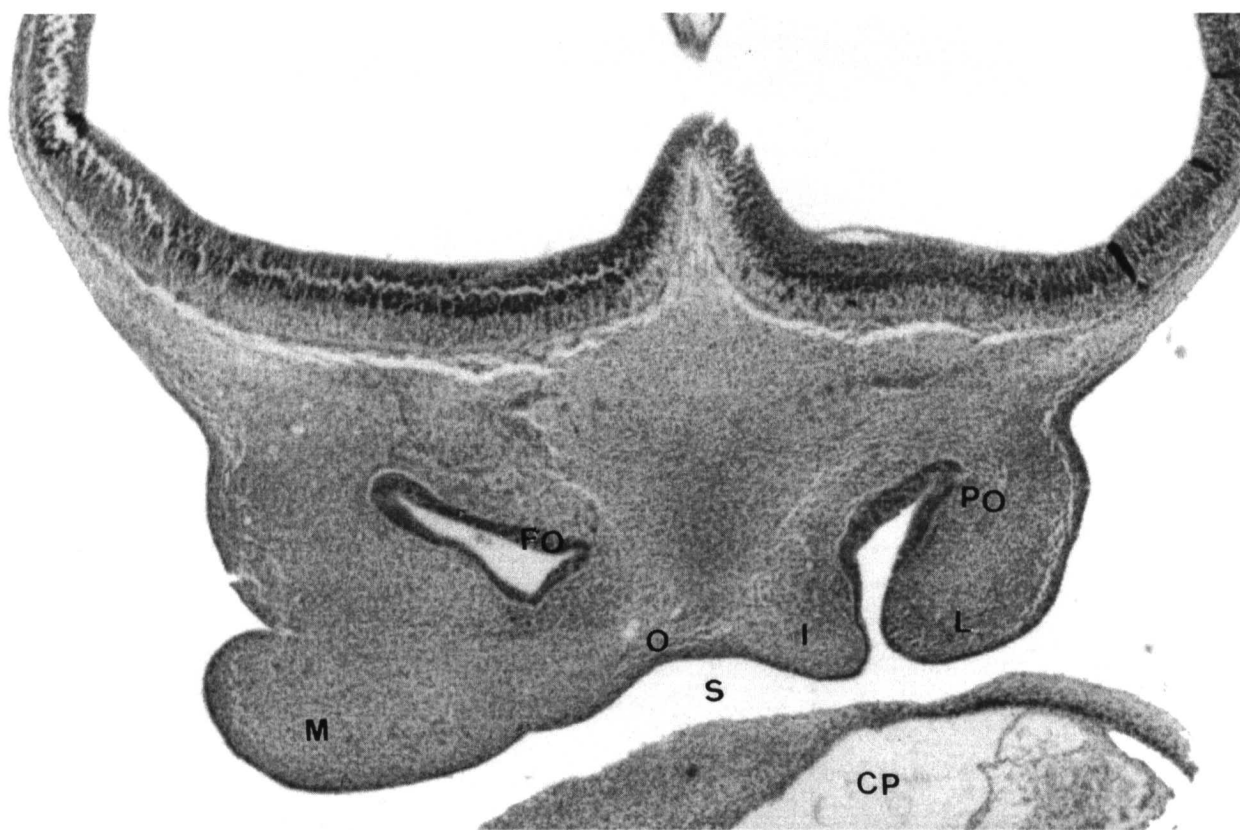
En una sección aún más dorsal se observa a la fosa olfativa derecha (FO) aislada ya de la cavidad bucal (S). El mamelón nasal interno (I) del lado derecho contacta con el mamelón maxilar (M) fusionado al mamelón nasal externo (L). En la zona de contacto se forma un tabique epitelial extendido entre fosa olfativa derecha y cavidad bucal.

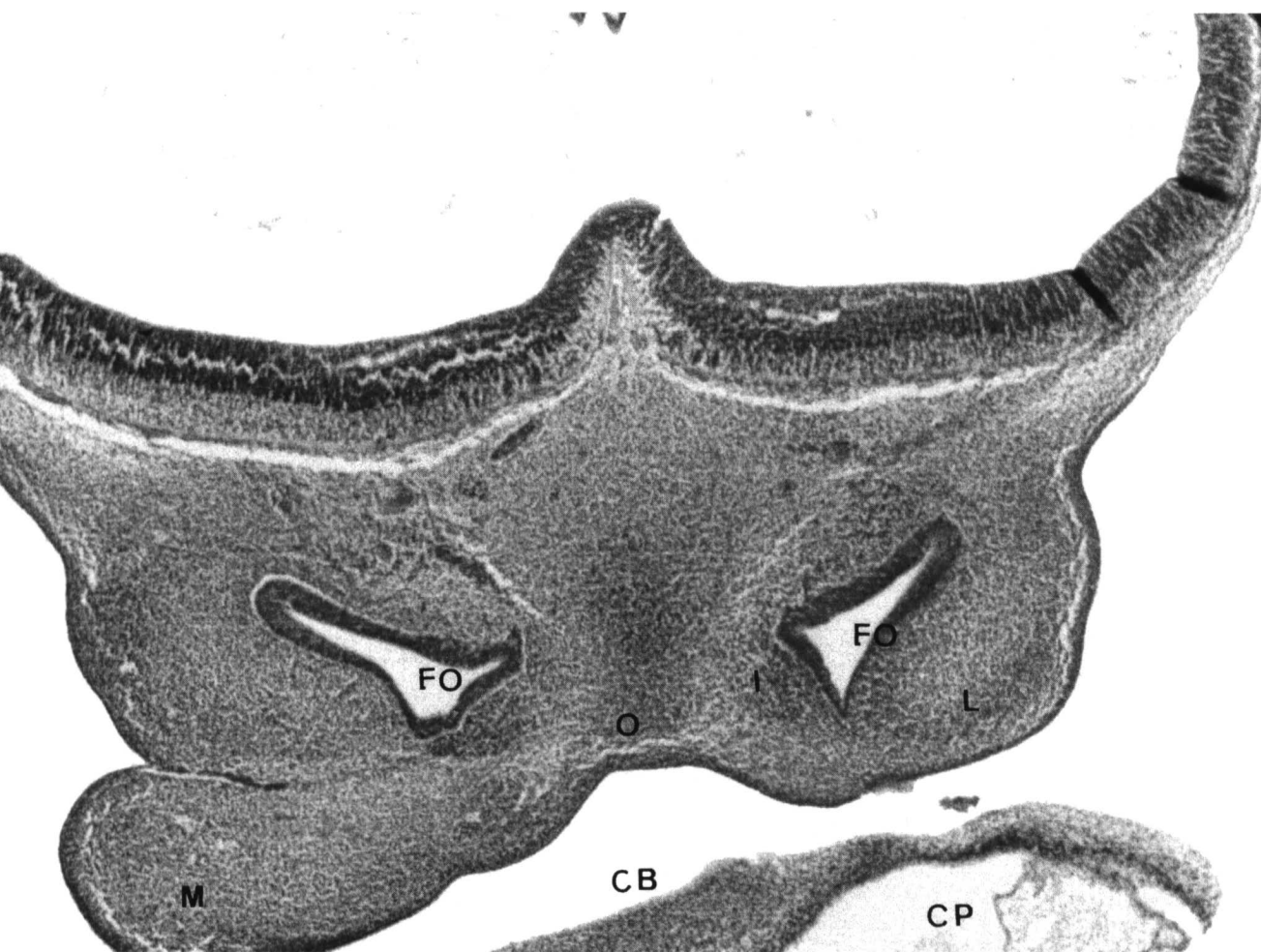
En el lado izquierdo, la fosa olfativa homónima (FO) continua con las características descritas en la figura anterior, consolidándose el paladar primario. El surco interglobular (O) prosigue poco marcado, ocupando una posición subyacente al paladar primario la cavidad pericárdica (SP).

En dirección dorsal, en ambos lados, las fosas olfativas (FO) carecen de comunicación con el stomodeum (S). El surco interglobular (O) es algo más

profundo que en cortes anteriores, caudal al paladar primario (P) se sitúa la cavidad pericárdica (CP). En el suelo de la cavidad bucal se sitúa el arco branquial mandibular.

FO	Fosa olfativa
L	Mamelón nasal externo
I	Mamelón nasal interno
S	Stomodeum
O	Surco interglobular
CP	Cavidad pericárdica
T	Vesículas telencefálicas
M	Mamelón maxilar
P	Paladar primario
CB	Cavidad bucal





Embrión humano: PR

Edad: 51 días

Longitud: 19 mm.

Estadio: 20 de O'Rahilly

Tinción: Hematoxilina de Harris-Eosina

Dirección de cortes: Sagital

En el embrión PR el paladar primario perfectamente definido inicia su osificación directa. El paladar secundario está representado por los procesos palatinos originados del proceso maxilar que se sitúan a cada lado y subyacentes al esbozo lingual, siendo muy evidente y amplio el conducto nasopalatino. Para la descripción de este embrión se han seleccionado cortes discontinuos de la región buco-faríngea ordenados de izquierda a derecha.

La cavidad nasal izquierda cuya apertura anterior está ocluida por un tapón epitelial. En la figura 37 (2,5x) la citada cavidad se sitúa craneal a la cavidad bucal (CB) limitada caudalmente por el esbozo de la mandíbula en el que se distingue el cartílago de MECKEL (K). Dorsal a las cavidades bucal y nasal se sitúa la faringe (F) así como la cápsula ótica (CO). Suprayacente a esta última se localiza el ganglio de GASSER (G) al que llega por su cara posterior la raíz mayor o sensitiva del nervio Trigémينو. Subyacente a la cápsula ótica se sitúa el seno

sigmoideo (SG) que hacia abajo se prolonga con el nacimiento de la vena yugular interna (Y).

El maxilar (MA) se proyecta claramente por delante del esbozo de la mandíbula (M) en la que se ha iniciado su osificación directa. Tanto a nivel maxilar como mandibular, el surco vestibular (VE) progresivamente separa los labios superior e inferior.

A mayor aumento se observa el centro de osificación directa del maxilar (MA) prolongado hacia atrás por la implantación lateral del proceso palatino de este lado.

El esbozo lingual (L) se sitúa craneal a los procesos palatinos; la fosa nasal (Fo) izquierda comunica hacia atrás con la rinofaringe (F) cuya cara posterior está relacionada con la cápsula ótica. El esbozo mandibular (M) continúa limitando caudalmente la cavidad bucal (CB) y en él se distingue el cartílago de MECKEL (K) así como las trabéculas de osificación conjuntiva.

En proximidad con septo nasal, el corte pasa por la comunicación existente entre fosa nasal y cavidad bucal, comunicación establecida por el correspondiente conducto nasopalatino (NP). El citado conducto se sitúa dorsal al paladar primario (P) y ventral al extremo anterior del esbozo lingual (L).

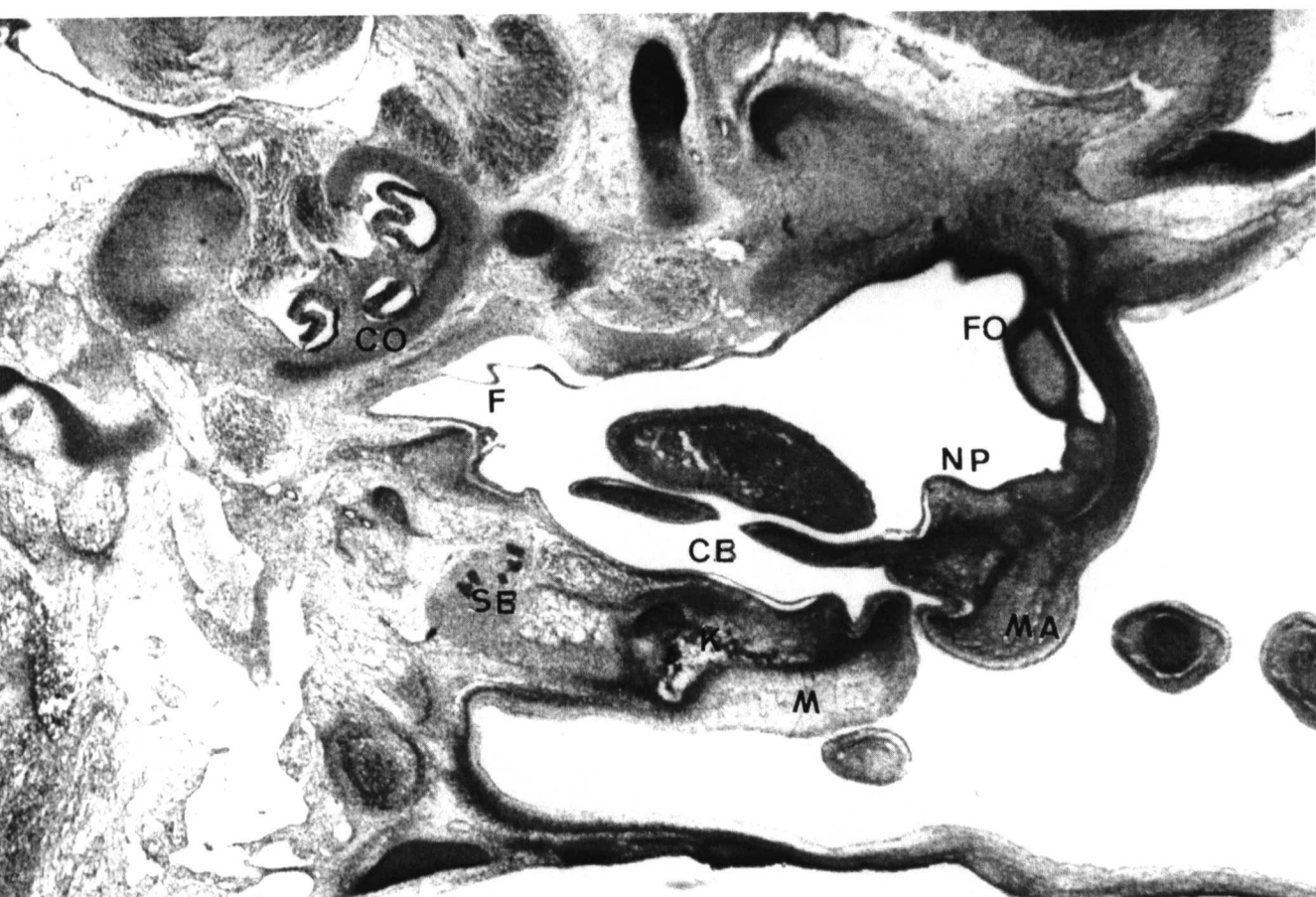
Suprayacente al septo nasal (T) se sitúa el esbozo lingual (L) en el que se introducen los nervios lingual (LI) e hipogloso (XII).

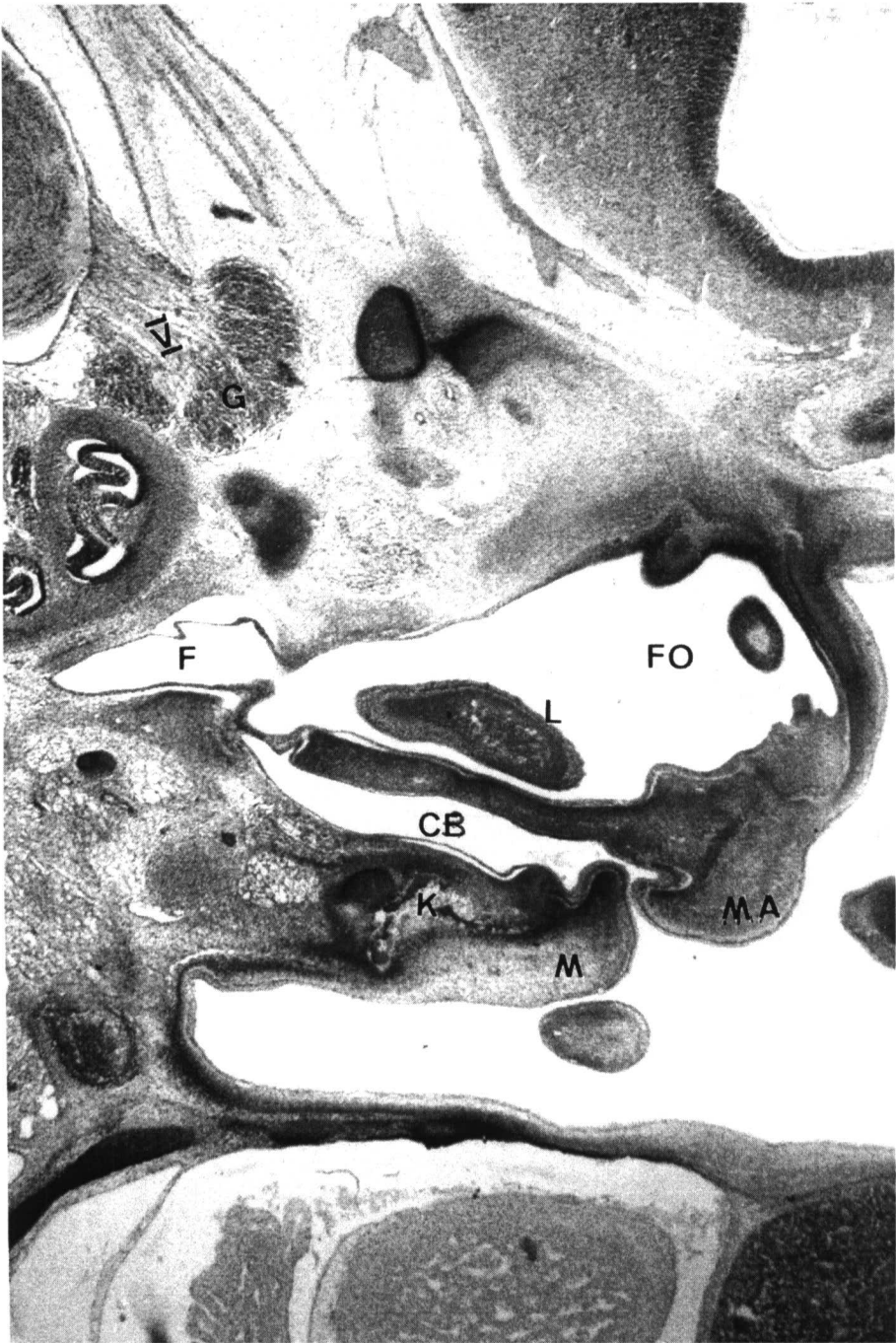
El septo nasal (T) está fusionado al paladar primario (P) que a su vez está localizado por delante y craneal al esbozo mandibular (M).

La fosa nasal derecha (Fo) comunica a este nivel ampliamente por el conducto nasopalatino (NP) homónimo con la cavidad bucal. Los límites del citado conducto son similares a los descritos para el izquierdo.

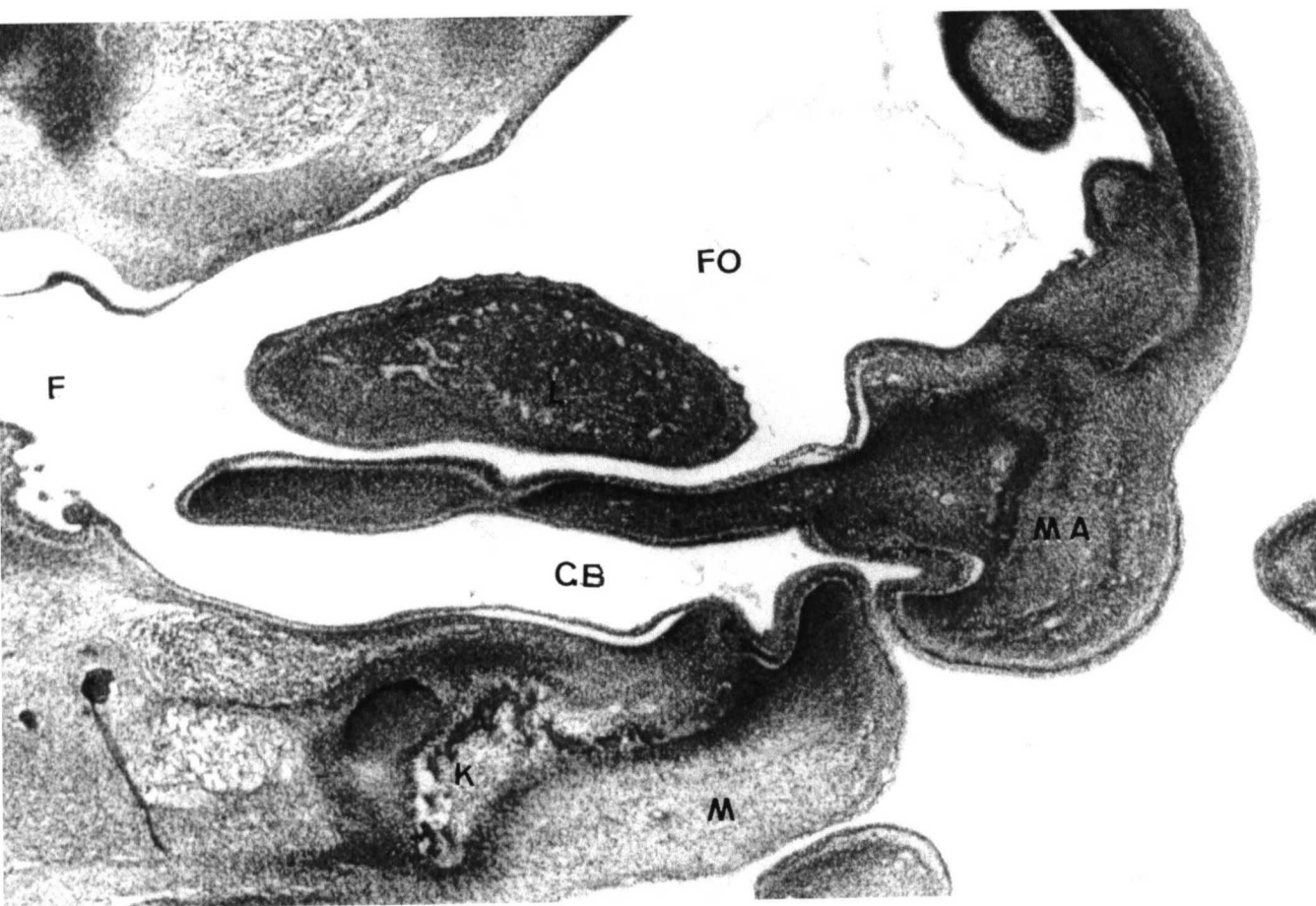
En el esbozo lingual (L) se ha iniciado ya la diferenciación de su musculatura intrínseca y extrínseca, diferenciación que se produce cuando aún los procesos palatinos se sitúan lateral y subyacentes al mismo.

FO	Fosa nasal
CB	Cavidad bucal
K	Cartílago de MECKEL
F	Faringe
CO	Cápsula ótica
G	Ganglio de GASSER
V	Raíz sensitiva del trigémino
P	Paladar primario
M	Esbozo mandibular
VE	Surco vestibular
SG	Seno venoso sigmoideo
Y	Vena yugular interna
L	Esbozo lingual
MA	Maxilar
NP	Conducto nasopalatino
A	Nervio auditivo
SB	Glándula salivar submandibular
T	Septo nasal
LI	Nervio lingual
XII	Nervio hipogloso









Embrión humano: CAS

Edad: 51 días

Longitud: 20 mm.

Estadio: 20 de O'Rahilly

Tinción: Hematoxilina de Harris-Eosina

Dirección de cortes: Frontal

En este embrión el paladar primario está perfectamente constituido y en avanzado estado de osificación conjuntiva. Prácticamente todo él se sitúa ventral a los esbozos lingual y mandibular. Los procesos palatinos ocupan una situación lateral a la lengua estando orientados en toda su extensión verticalmente. En el esbozo lingual la musculatura extrínseca e intrínseca tienen un considerable desarrollo..

A nivel de la porción anterior de la cápsula nasal, se observa a uno y otro lado de la línea media el bulbo olfatorio (O) al que se aproximan los filetes olfatorios. En situación craneal es visible el telencéfalo medio (TM) y las vesículas telencefálicas (VT) en comunicación con aquel por los conductos de Monro (C).

Dorsalmente, las fosas nasales están separadas entre sí por el septo nasal (N) y poseen una apertura inferior (narinas) cerrada por tapones epiteliales (TE). En el

mesénquima situado por fuera del cartílago del septo nasal (N) se distinguen multitud de filetes nerviosos correspondientes a la fila olfatoria (F).

En ambos lados de la fosa nasal se sitúan los esbozos oculares (Eo) en los que se distinguen las capas retiniana y pigmentaria, cristalino y cornea. También se observa el cordón epitelial esbozo del conducto lacrimo-nasal (LN).

En dirección dorsal, las fosas nasales (Fo) presentan en sus paredes laterales el esbozo de los meatos medios (1) e inferior (2). En el septo nasal (N) y a cada lado del cartílago se localizan dos formaciones epiteliales, alargadas verticalmente y con luz, que interpretamos como órgano vomero-nasal de JACOBSON (J). A las citadas estructuras llegan fibras nerviosas que discurren en el mesénquima del septo nasal.

El paladar primario (P) claramente está sufriendo un proceso de osificación directa; las trabéculas de osificación conjuntiva de ambos maxilares confluyen en la línea media.

El septo nasal (N) está solidariamente unido al paladar primario (P) que a su vez contacta caudalmente con el esbozo de la mano derecha del embrión.

El cordón epitelial sólido, esbozo del conducto lacrimo-nasal (LN) se aproxima a la evaginación que representa el esbozo del meato inferior (2).

Aún más en dirección dorsal continua observándose el paladar primario (P). El septo nasal (N) en su porción inferior carece de cartílago pues éste sólo se sitúa en el tercio craneal del mismo. Por debajo de las trabéculas de osificación directa del maxilar, se distingue una cresta epitelial continua, que interpretamos como cresta vestibular (CV).

El paladar primario se interpone entre el vestíbulo bucal (V) y fosas nasales (Fo). Esta región posterior del paladar primario no es invadida aún por el proceso de osificación.

A este nivel el extremo posterior del paladar primario se sitúa interpuesto entre fosa nasal (Fo) y vestíbulo bucal (V). El borde inferior del septo nasal (N) no contacta aquí con el paladar primario, circunstancia que determina la amplia comunicación existente entre ambas fosas nasales.

En la cara inferior del paladar primario, la cresta dentaria (CD) se invagina para constituir el esbozo de los dientes incisivos medios temporales. Lateral y craneal a éstos, el maxilar posee trabéculas de osificación conjuntiva.

En dirección dorsal, ocupando el centro de la cavidad bucal (CB) se sitúa el esbozo lingual (L) a cuyos lados se localizan los procesos palatinos verticales (PP) dirigidos oblicuamente hacia abajo y dentro.

Caudal al esbozo lingual se observa la porción anterior del esbozo mandibular en cuyo interior se distinguen los cartílagos de MECKEL (K) que contactan en la línea media. De igual forma, la cresta dentaria (CD) se invagina en el mesénquima mandibular para esbozar los incisivos laterales deciduales.

A nivel de la desembocadura de los conductos de Wharton (W) en la cavidad bucal, los procesos palatinos (PP) continuara en situación lateral al esbozo lingual (L) y orientados verticalmente.

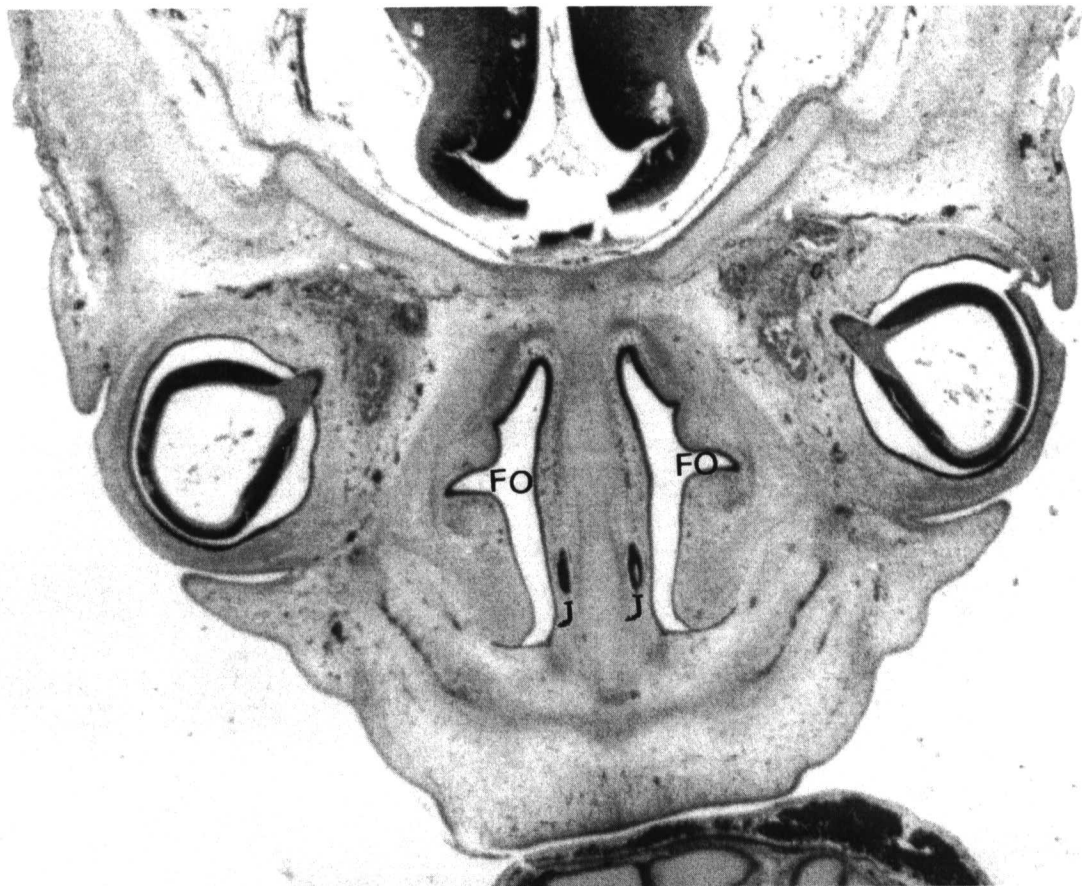
Los cartílagos de MECKEL (K) prosiguen en contacto y se distingue perfectamente en el esbozo de la mandíbula (M) las trabéculas de osificación conjuntiva de la misma.

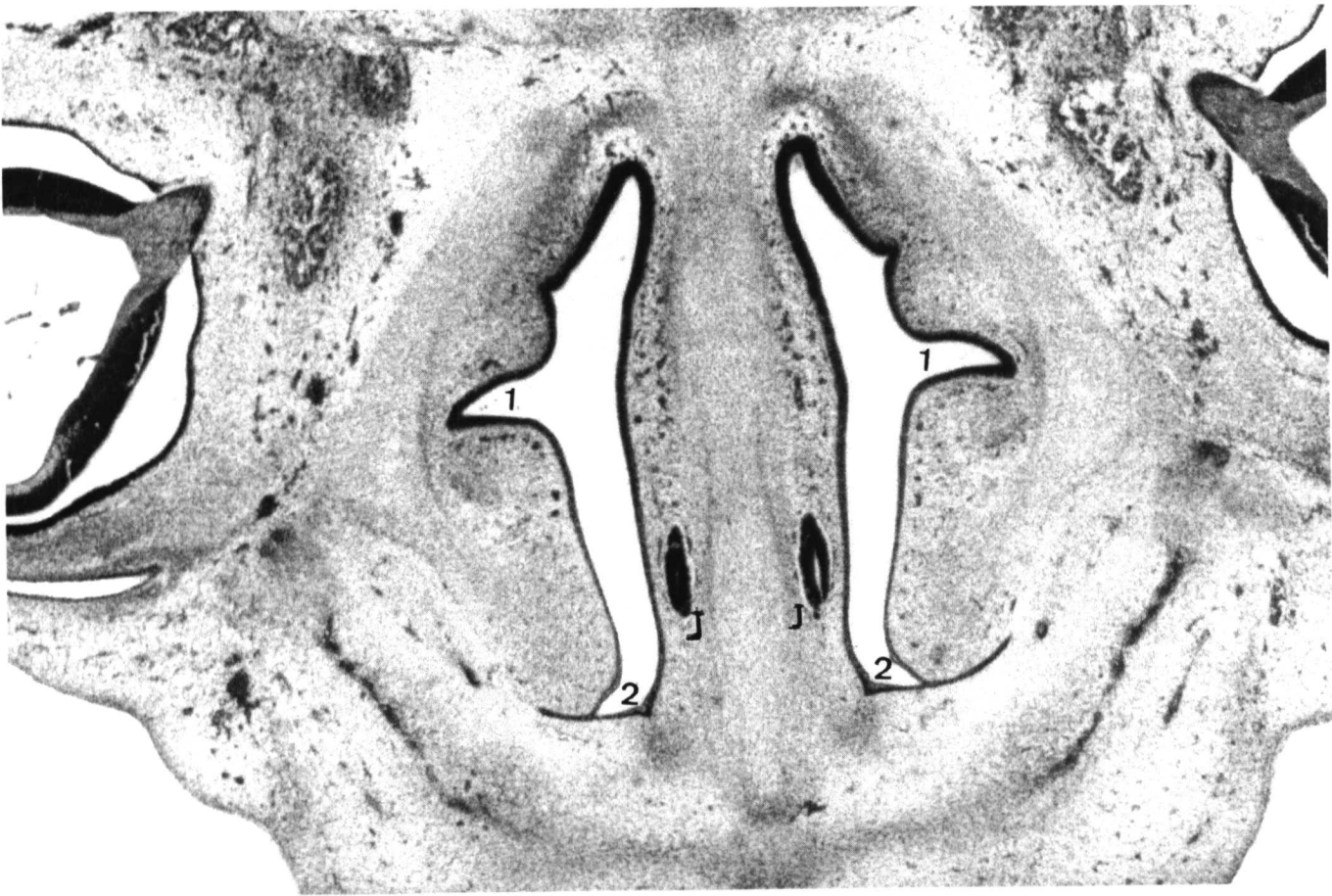
En el esbozo lingual (L) se distinguen perfectamente las fibras del músculo genihiogloso (GH) y transversal lingual (T). Lateral al músculo genihiogloso se sitúa en ambos lados los conductos de Wharton (W). Subyacente al esbozo lingual se observan los cartílagos de MECKEL (K) y las trabéculas de osificación conjuntiva de la mandíbula.

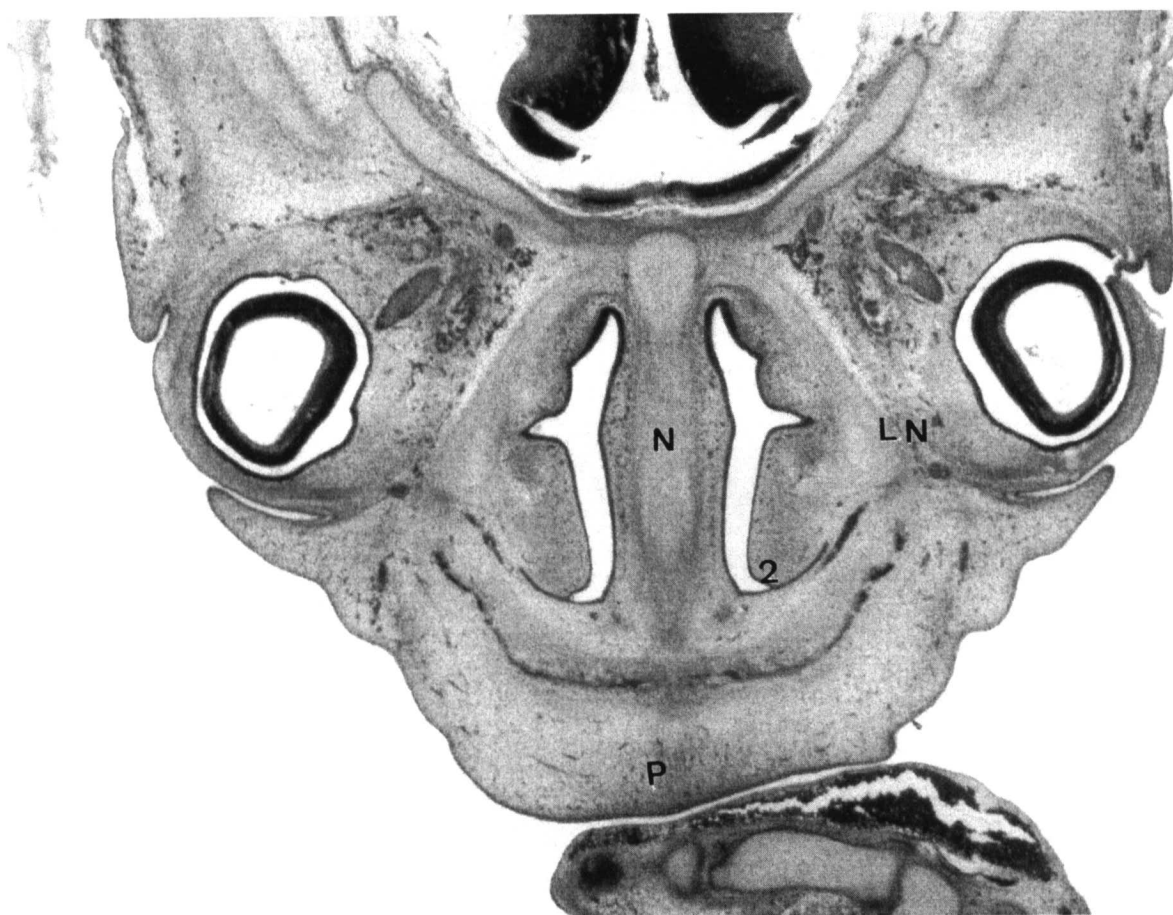
O	Bulbo olfatorio
TM	Telencéfalo medio
VT	Vesículas telencefálicas
N	Septo nasal
TE	Tapones epiteliales
EO	Esbozo ocular
FO	Fosa nasal
1	Meato medio
2	Meato inferior
J	Organo vomero-nasal de Jacobson
CV	Cresta vestibular
CD	Cresta dentaria
CB	Cavidad bucal
L	Esbozo lingual
PP	Procesos palatinos verticales
M	Esbozo mandibular
K	Cartílago de MECKEL
W	Conducto de Wharton

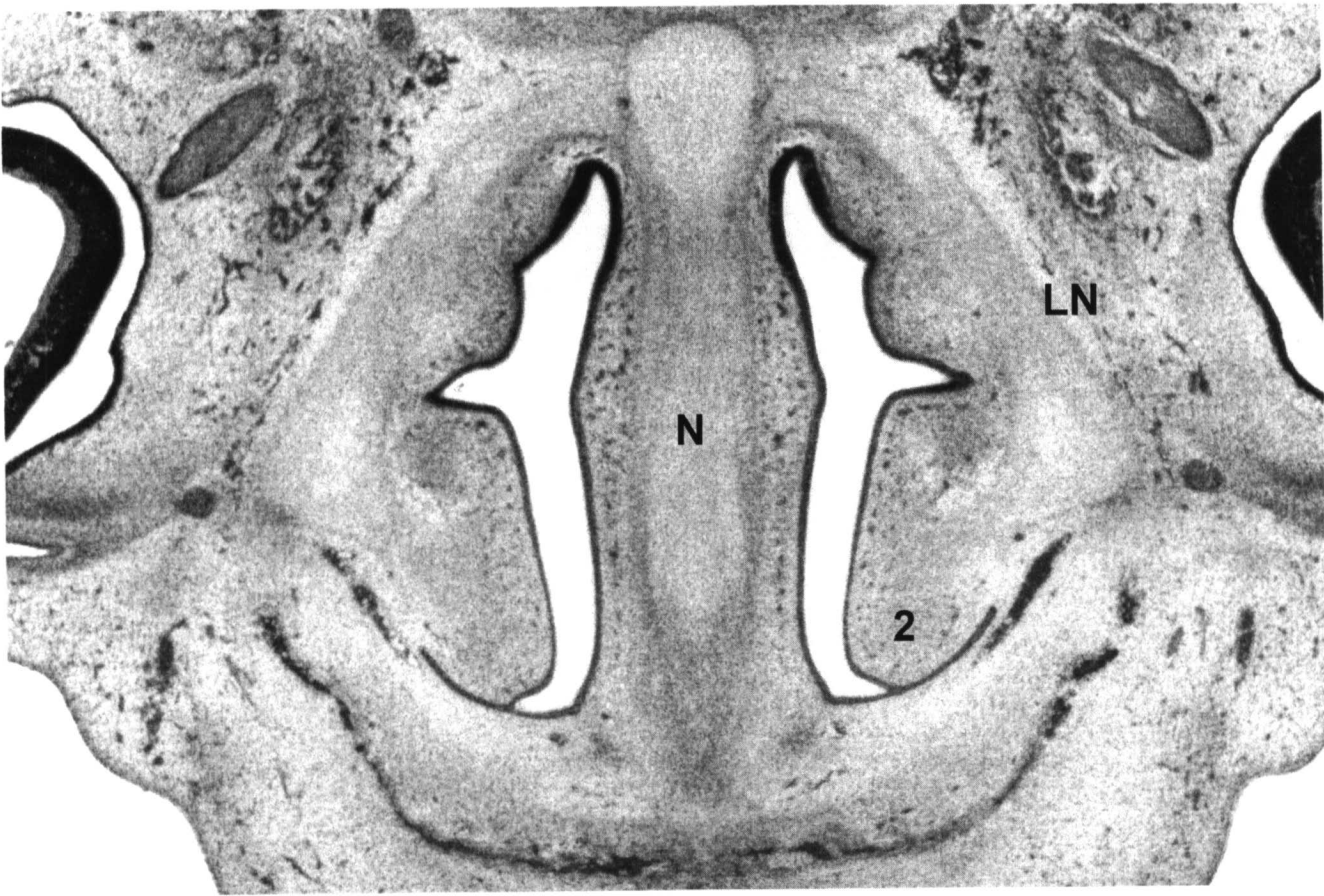


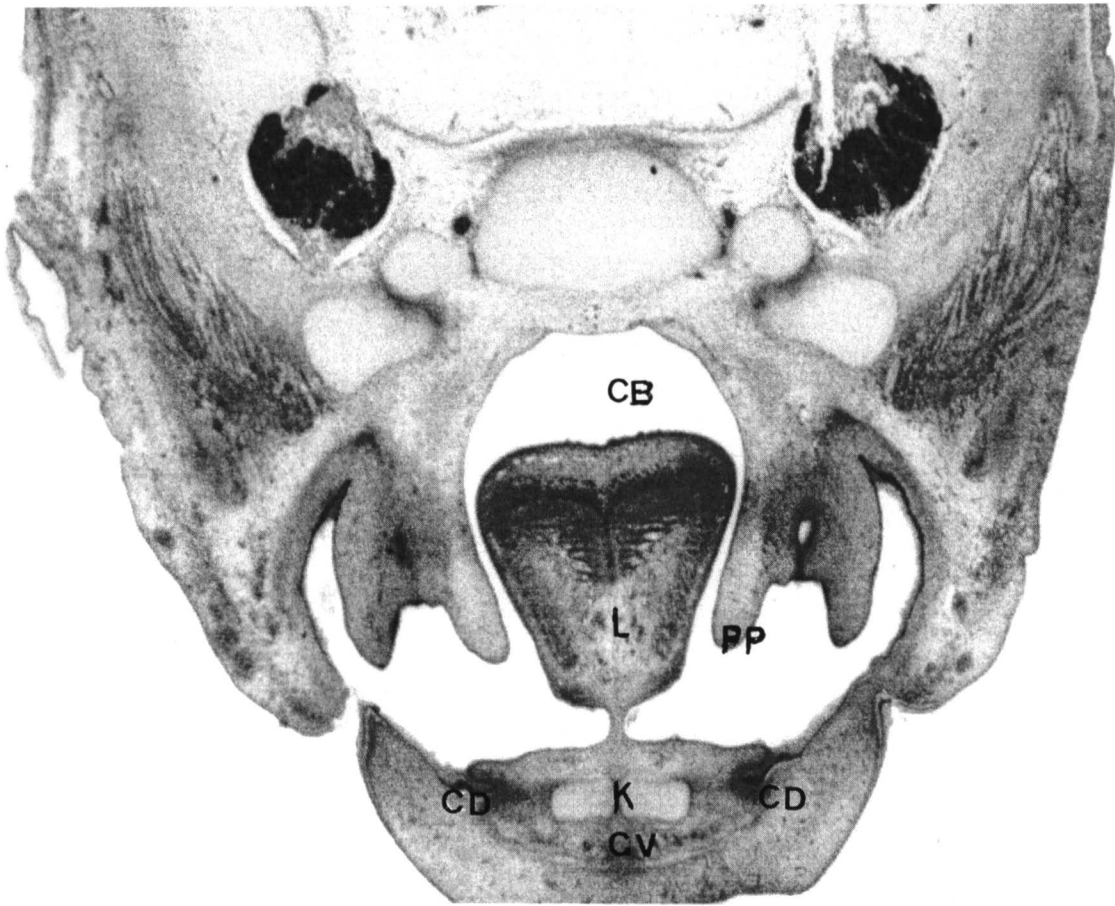


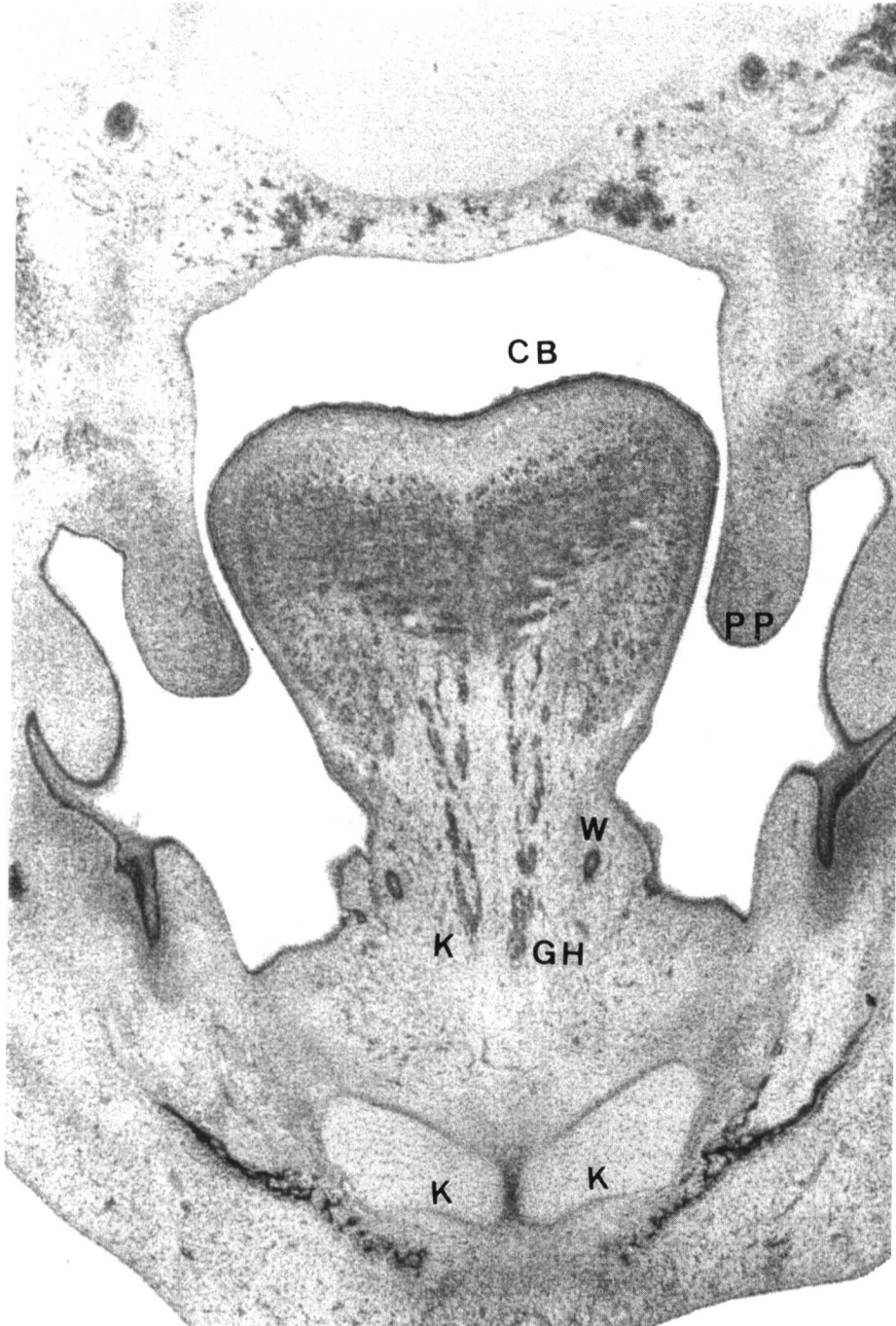












Embrión humano: GI-4

Edad: 54 días

Longitud: 26,5 mm.

Estadio: 22 de O'Rahilly

Tinción: Hematoxilina de Harris-Eosina

Dirección de corte: Frontal

En el embrión GI-4 el paladar primario está perfectamente desarrollado y en avanzado estado de osificación. Los procesos palatinos mantienen su disposición vertical relacionados con las caras de la lengua, estructura ésta cuya musculatura posee una marcada diferenciación.

El paladar primario (P) posee a este nivel trabéculas de osificación conjuntiva (O) que afectan a ambos maxilares que contactan en la línea media por debajo del septo nasal (SN) en fase cartilaginosa.

Las narinas (N) están cerradas por un tapón epitelial y ocupan una porción suprayacente al paladar primario.

El suelo de la cavidad bucal (CB) está limitado por el extremo anterior del esbozo de la mandíbula en el que se distingue ambos cartílagos de MECKEL (K), la cresta dentaria (CD) así como los nervios incisivo (I) y mentoniano (M).

En dirección dorsal se observa al extremo anterior de la lengua (L) ocupando una posición subyacente al paladar primario (P), las fosas nasales (Fo) ocupan una situación suprayacente separadas por el septo nasal (SN). Caudal a este último se localizan los cartílagos vomero-nasales.

El proceso maxilar (MA) está invadido por trabéculas de osificación (O) y emite caudalmente dos prolongaciones situadas a ambos lados de la lengua que interpretamos como procesos palatinos verticales (PP).

Subyacente a la raíz de la lengua (L) se sitúan los esbozos de los músculos geniogloso (GH), genihioideo (GT), Milohioideo (MH) y vientre anterior del digástrico (D). El músculo milohioideo (MH) se fija lateralmente al pericondrio de los cartílagos de MECKEL (K) que a su vez se sitúa medial a las trabéculas de osificación que forman las tablas externa e interna de la mandíbula. Entre estas últimas se localiza el nervio dentario (DE).

Dorsal al paladar primario, las fosas nasales (Fo) comunican con la cavidad bucal (CB) ocupada en su mayor parte por el esbozo lingual (L).

En el tabique nasal se distingue el septo nasal (SN) que hacia arriba se prolonga con las paredes de la cápsula nasal y los cartílagos vomeronasales (WN). En el mesénquima del tabique se sitúan a ambos lados los órganos vomeronasales (VN) apoyados en dos suaves depresiones del cartílago septal.

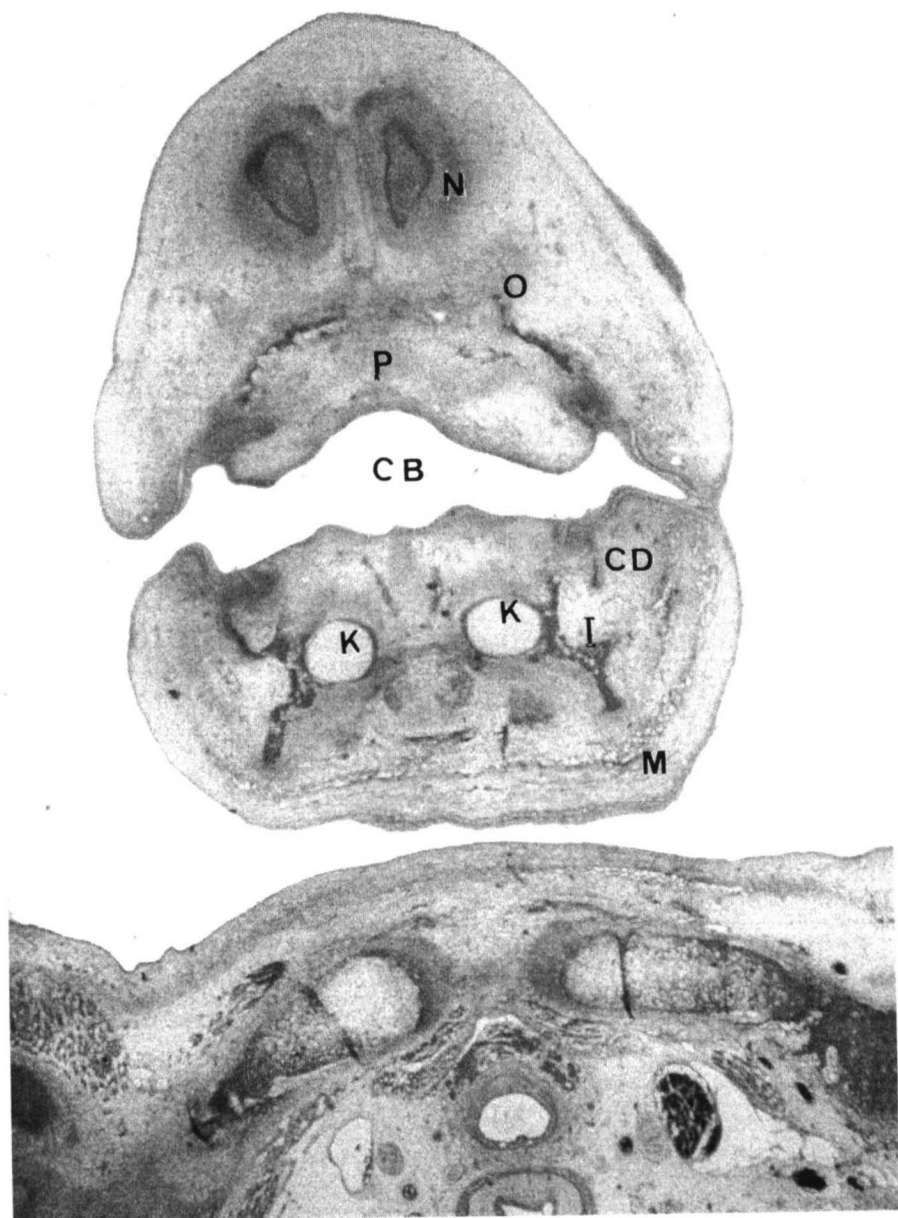
Lateral al músculo geniogloso (GH) y subyacentes al epitelio del surco gingivolingual se localizan los conductos de Wharton (W). Lateral al músculo milohioideo (MH) se sitúan los tendones intermedios del músculo digástrico (D) así como, en el lado derecho, el polo anterior de la glándula submandibular.

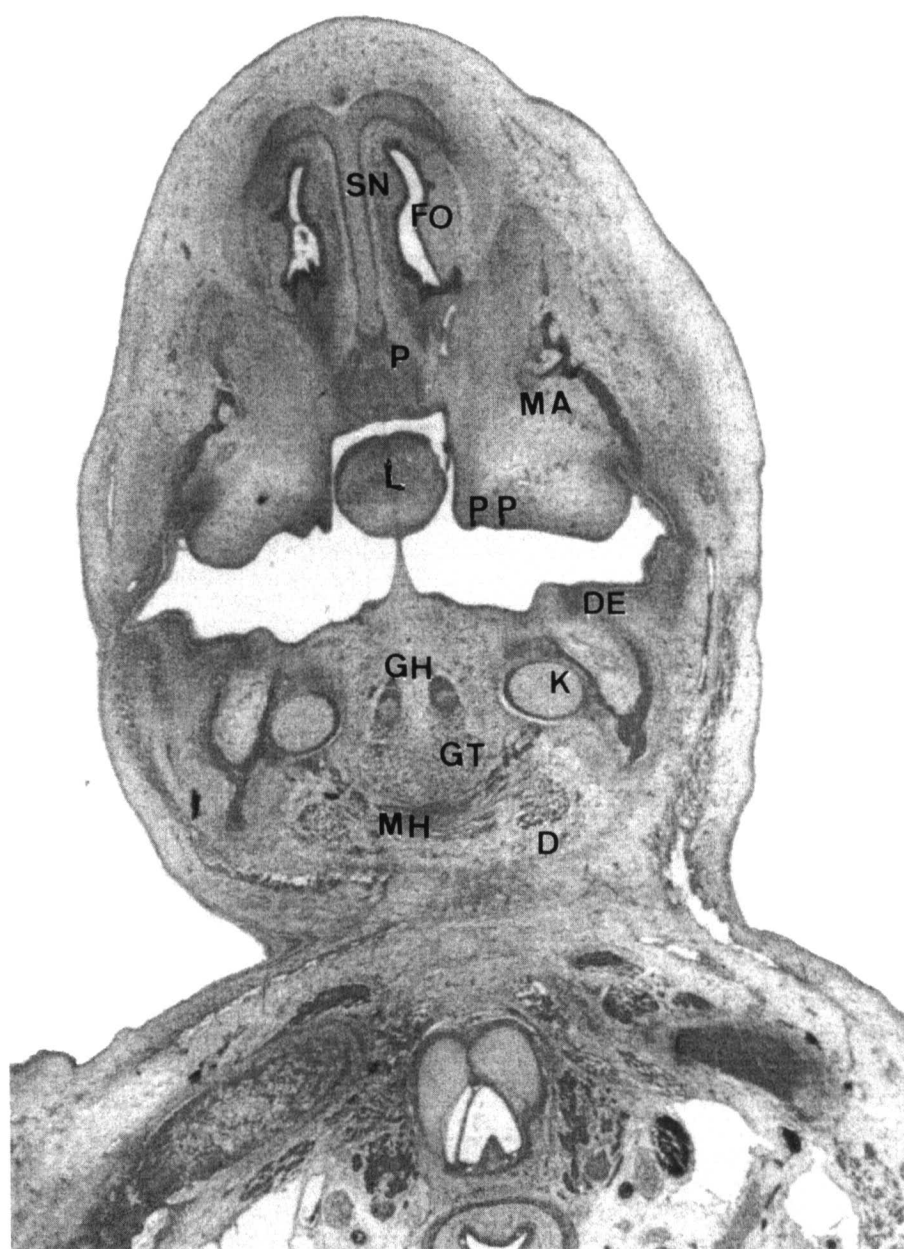
Los procesos palatinos verticales (PP) presentan en su extremo inferior un mesénquima de mayor densidad celular, al tiempo que son invadidos por fibras de los nervios palatinos (PA).

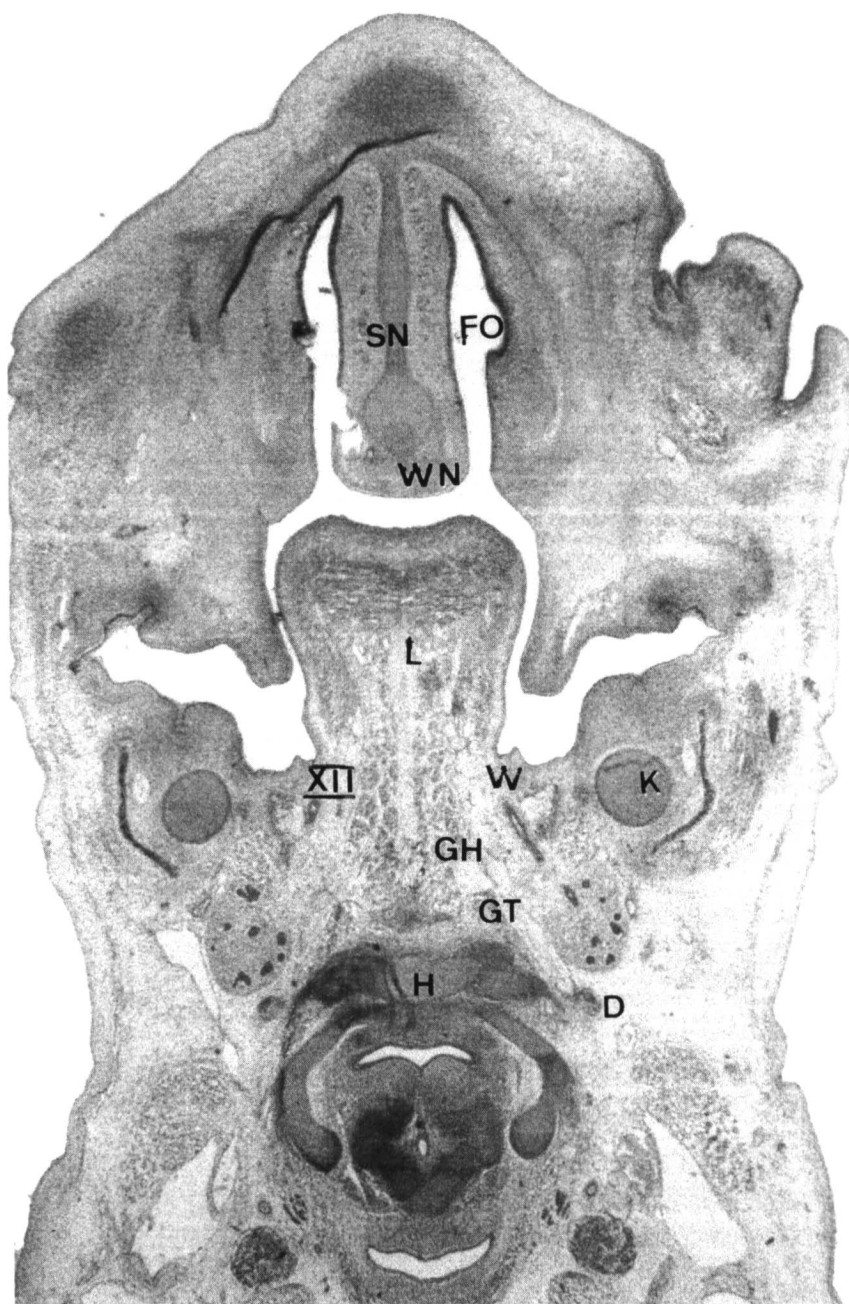
El proceso palatino vertical (PP) derecho, seccionado en su extremo posterior, se relaciona lateralmente con el músculo pterigoideo interno (PT) de ese lado, lateral a él y sobre el cartílago de MECKEL (K) se localizan los nervios lingual (LI) y dentario inferior (DE).

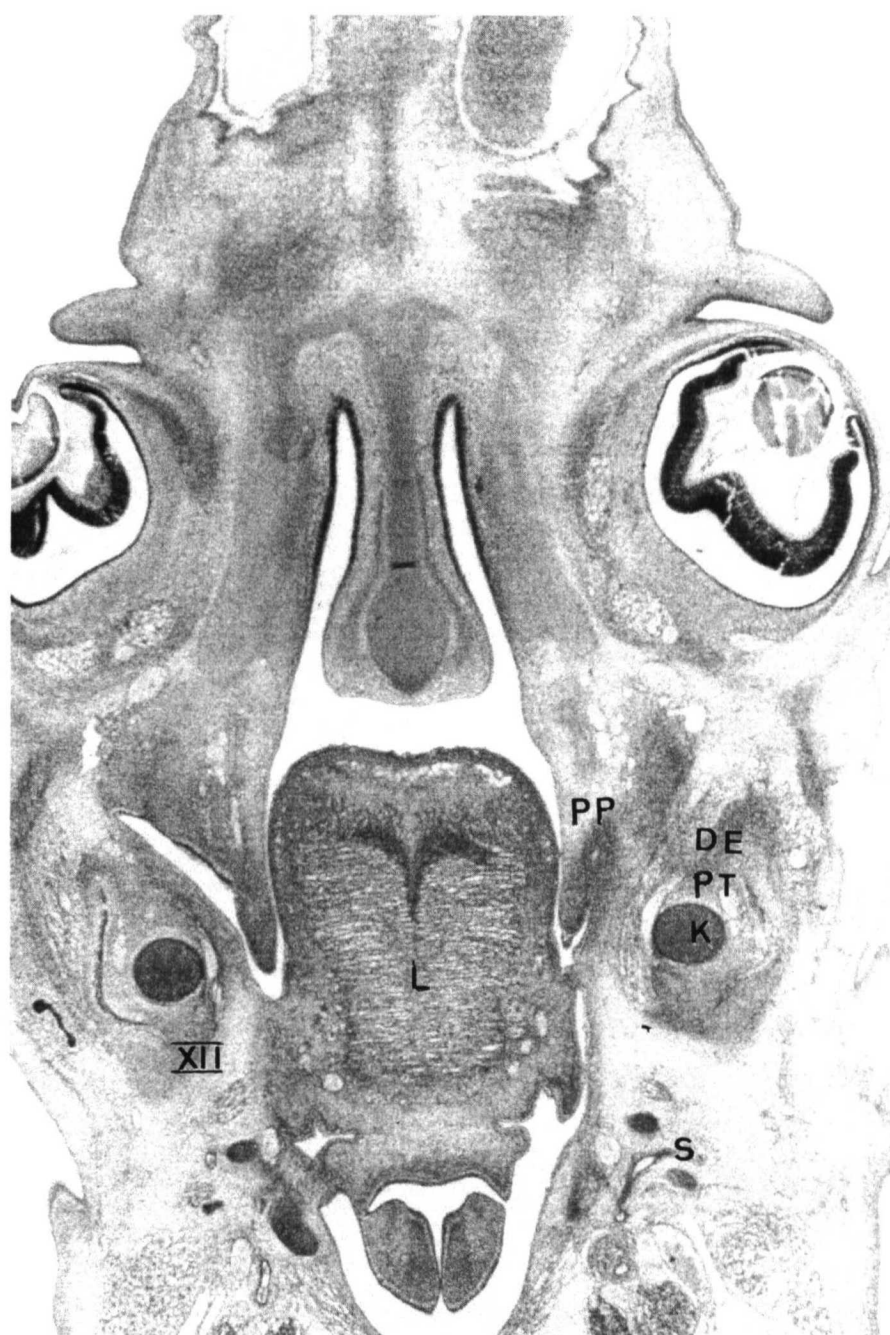
Más en dirección dorsal se localiza la faringe (F) así como la desembocadura de los conductos musculotubáricos (MT). Caudal al septo nasal (SN) y en contacto con la faringe se sitúa el resto epitelial de la adenohipófisis (R). En la luz faríngea aún se visualiza el extremo posterior del esbozo lingual (2).

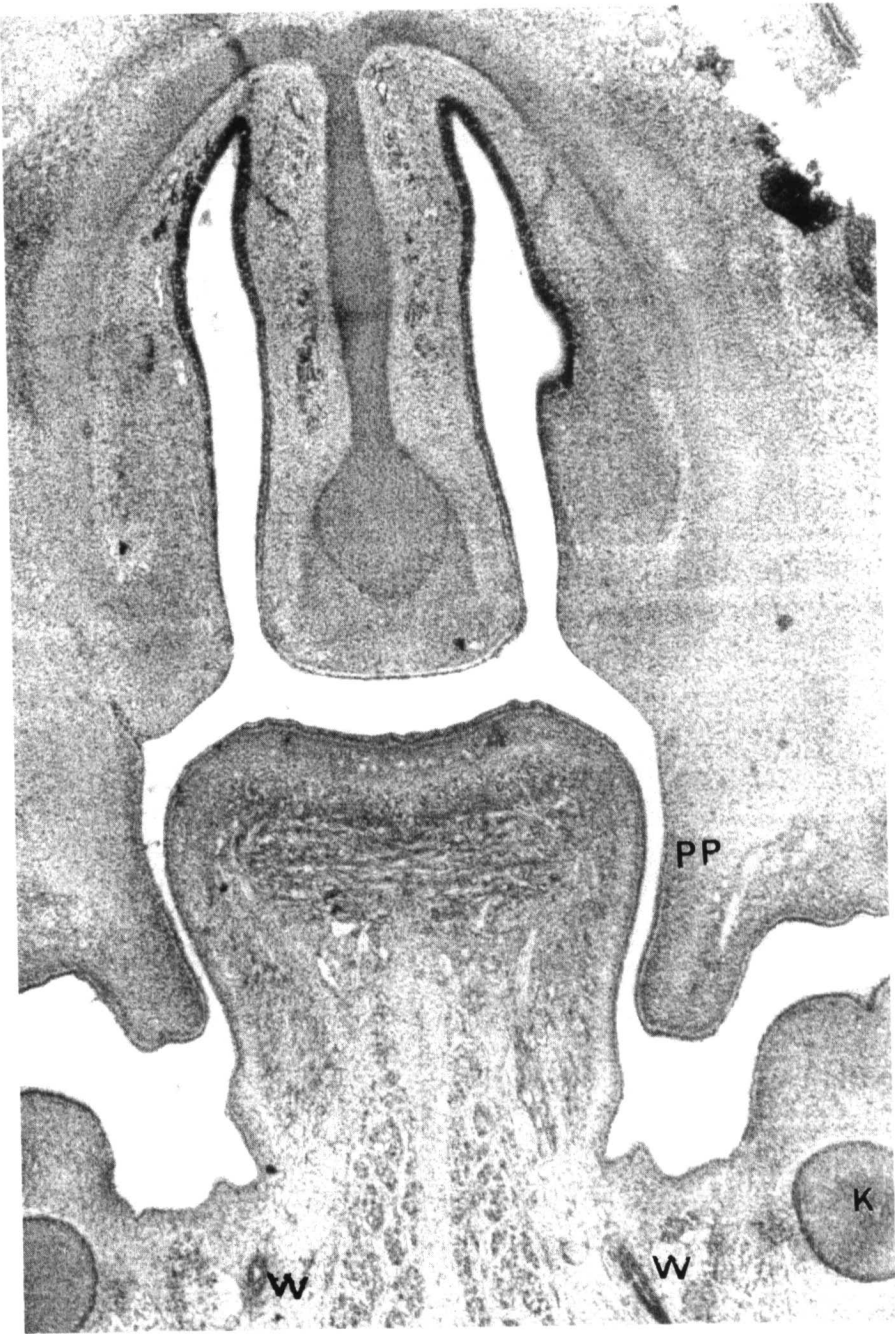
P	Paladar primario
N	Narinas
SN	Septo nasal
CB	Cavidad Bucal
K	Cartílago de MECKEL
CD	Cresta dentaria
FO	Fosas nasales
MA	Proceso maxilar
PP	Procesos palatinos verticales
GH	Músculo geniogloso
GT	Músculo genihioideo
MH	Músculo milohioideo
D	Músculo digástrico
DE	Nervio dentario
VN	Organo vomeronasal
H	Hioides
W	Conducto de Wharton
S	Glándula submandibular
XII	Nervio hipogloso
F	Faringe
MT	Conducto musculotubárico
R	Resto epitelial de la adenohipófisis
L	Esbozo Lingual

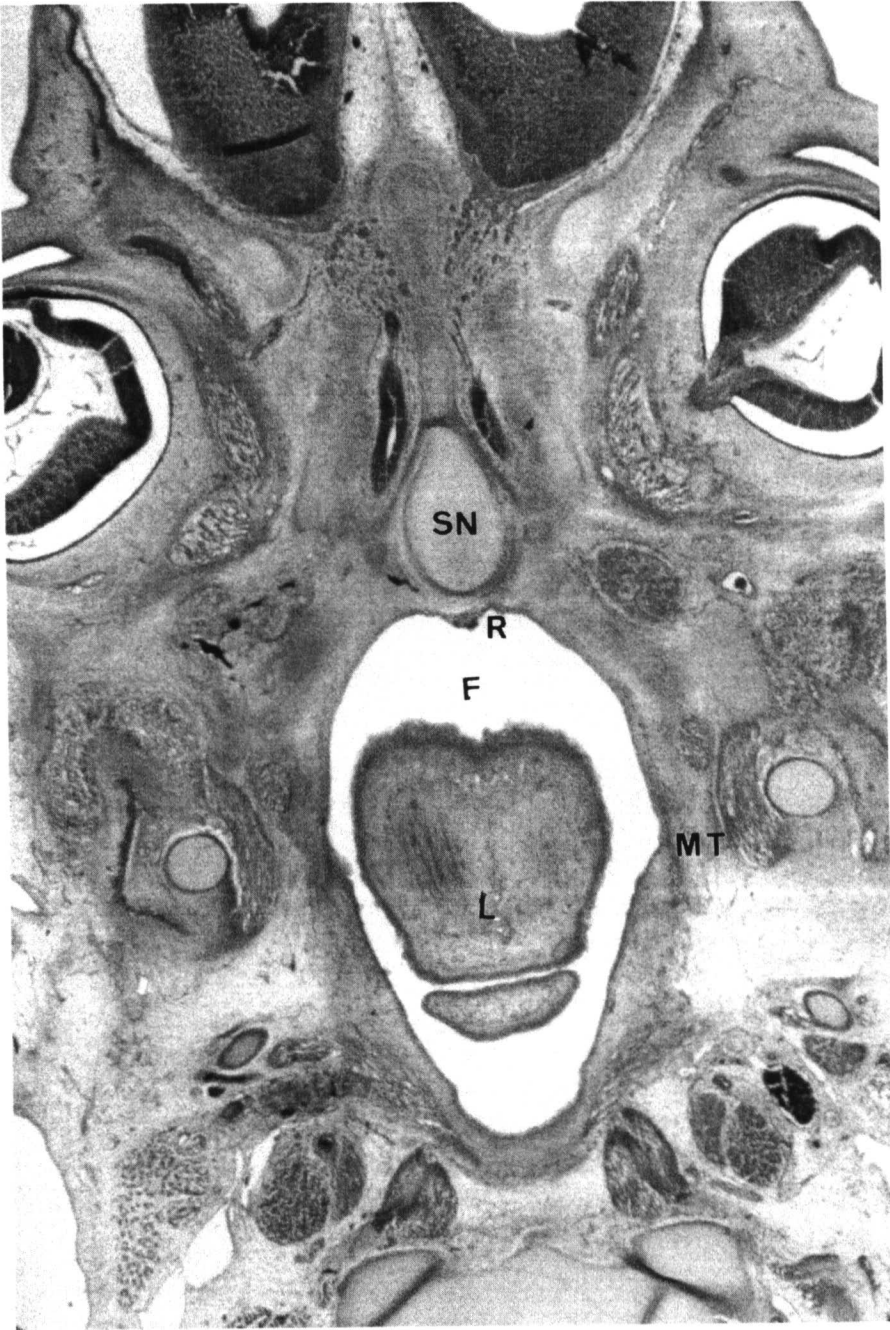












Embrión humano: BR-4

Edad: 57 días

Longitud: 28 mm.

Estadio: 23 de O'Rahilly

Tinción: Azocarmin. Hematoxilina de Harris-Eosina

Dirección de cortes: Frontal

En este espécimen del final del periodo embrionario los procesos palatinos se sitúan horizontalmente, contactan entre sí por sus bordes mediales y delimitan por encima de la lengua el paladar secundario. El paladar primario prosigue de forma intensa la osificación directa y dorsalmente contacta con el secundario situándose en el límite de ambas estructuras los conductos nasopalatinos, que en este embrión son de reducido tamaño.

El contacto epitelial entre los procesos palatinos horizontales se produce a lo largo de casi toda su extensión, excepto a nivel del futuro paladar blando donde aún existe separación.

El paladar primario (P) muestra el avanzado proceso de osificación; las trabéculas de osificación (O) directa del maxilar contactan en la línea media por debajo del septo nasal cartilaginoso (SN).

Las paredes laterales de las fosas nasales (FO) presentan el esbozo de los meatos inferiores (I) y medio (S). Del extremo superior del tabique nasal se desprende la fila olfatoria (F) que hacia arriba cruza el mesénquima que representa el esbozo de la lámina cribosa del etmoides para alcanzar a los bulbos olfatorios (E), localizándose el órgano vomero nasal de Jacobson (J) en el lado izquierdo del septo nasal (SN), así como el conducto naso-palatino (*) y nervio nasopalatino de Scarpa (SC). Caudal al extremo inferior redondeado y abultado del septo nasal (SN) se sitúan los cartílagos vomeronasales (VN).

En el suelo de la cavidad bucal (CB) se sitúa la lengua (L) y el extremo anterior del esbozo de la mandíbula en cuyo interior se localiza el cartílago de MECKEL (K).

En dirección dorsal y secuencialmente se evidencia el contacto en la línea media de los procesos palatinos horizontales, en la zona de contacto se crea un cordón epitelial (E) integrado por la aposición del epitelio que cubre los bordes mediales de los procesos palatinos horizontales (PH). En el que se observan zonas de dehiscencia que indican el comienzo de la fusión entre ambos (*).

De igual forma y por contacto epitelial entre el borde inferior del septo nasal (SN) y cara superior de procesos palatinos horizontales (PH) se origina otro cordón

epitelial (E), también dotado de dehiscencia que en nuestra opinión sugieren el inicio de la fusión entre ambas estructuras.

Es muy llamativa la enorme distancia existente entre procesos palatinos horizontales (PM) y esbozo lingual (L), estructura esta última cuya posición está en dependencia a la del esbozo de la mandíbula representada a este nivel por las tablas externa (TE) e interna (TI) y cartílago de MECKEL (K).

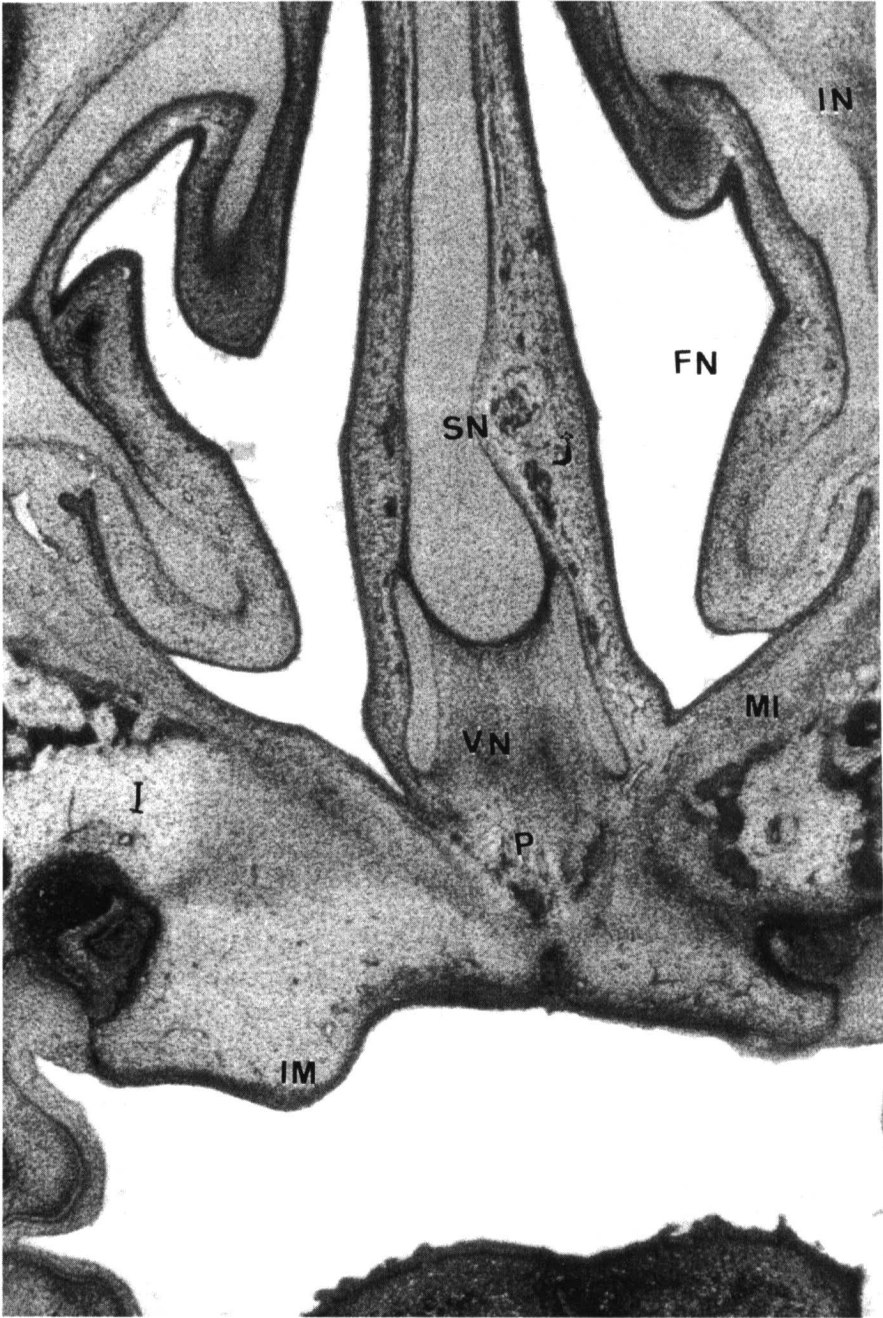
En secciones posteriores, el paladar duro se mantiene el contacto en la línea media de los procesos palatinos horizontales (PM) a la vez que se observan ya las trabéculas de osificación directa del hueso palatino derecho, distinguiéndose la lámina vertical y el proceso maxilar del mismo. Lateral a la lámina vertical del palatino se sitúan los nervios palatinos derechos (PL) originados del ganglio esfenopalatino (GE) y craneal y lateral a ellos, el nervio infraorbitario (NI) homónimo.

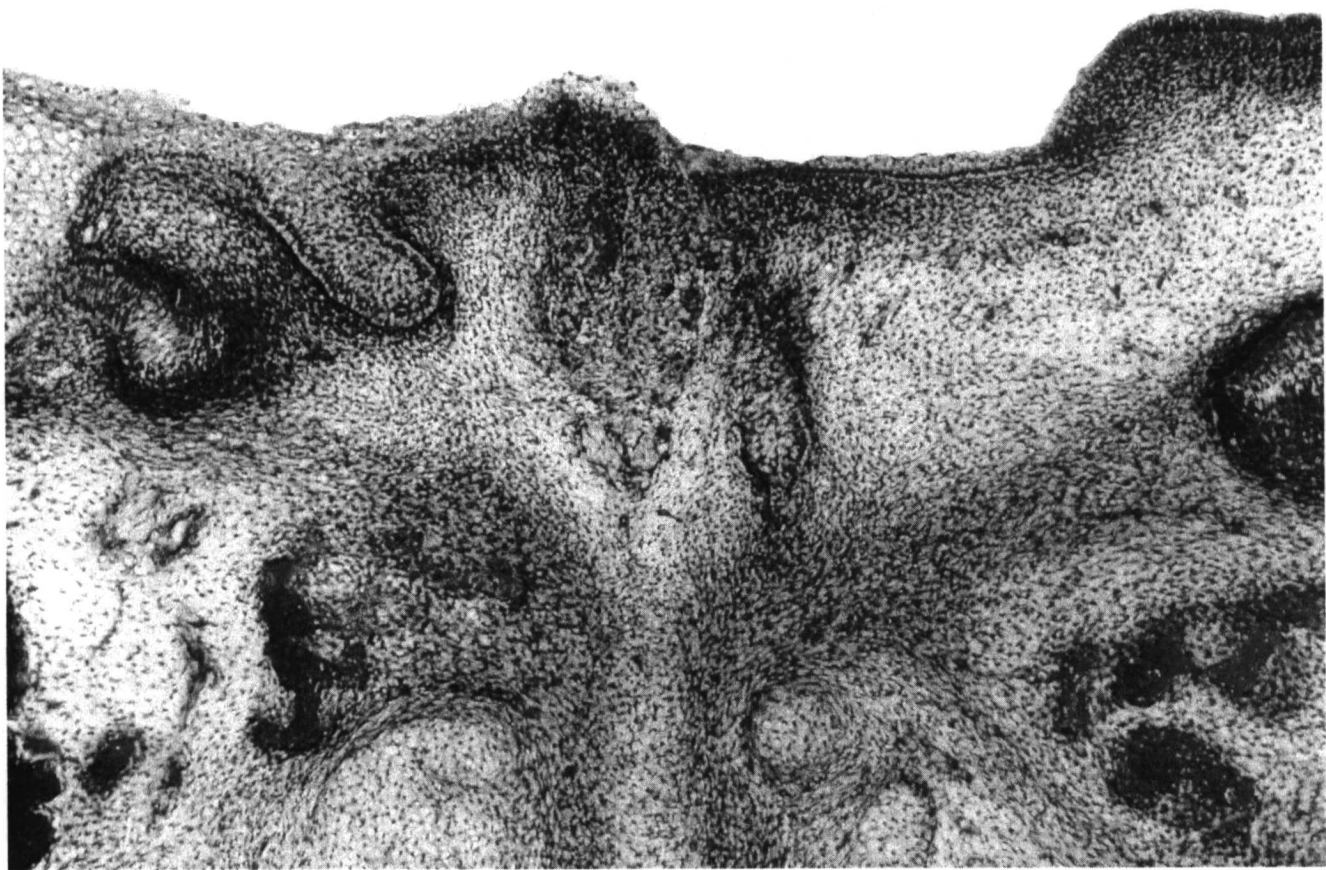
Lateral y algo craneal a este ganglio se sitúa el Nervio maxilar (V) atravesando el canaliculus rotundum, mientras que craneal al ganglio esfeno-palatino (GE) se sitúa el nervio vidiano (NV) en su salida del cráneo.

Finalmente, y en los cortes más dorsales, los bordes mediales de los procesos palatinos horizontales, aún no han contactado, circunstancia que determina la bifidez de esta región.

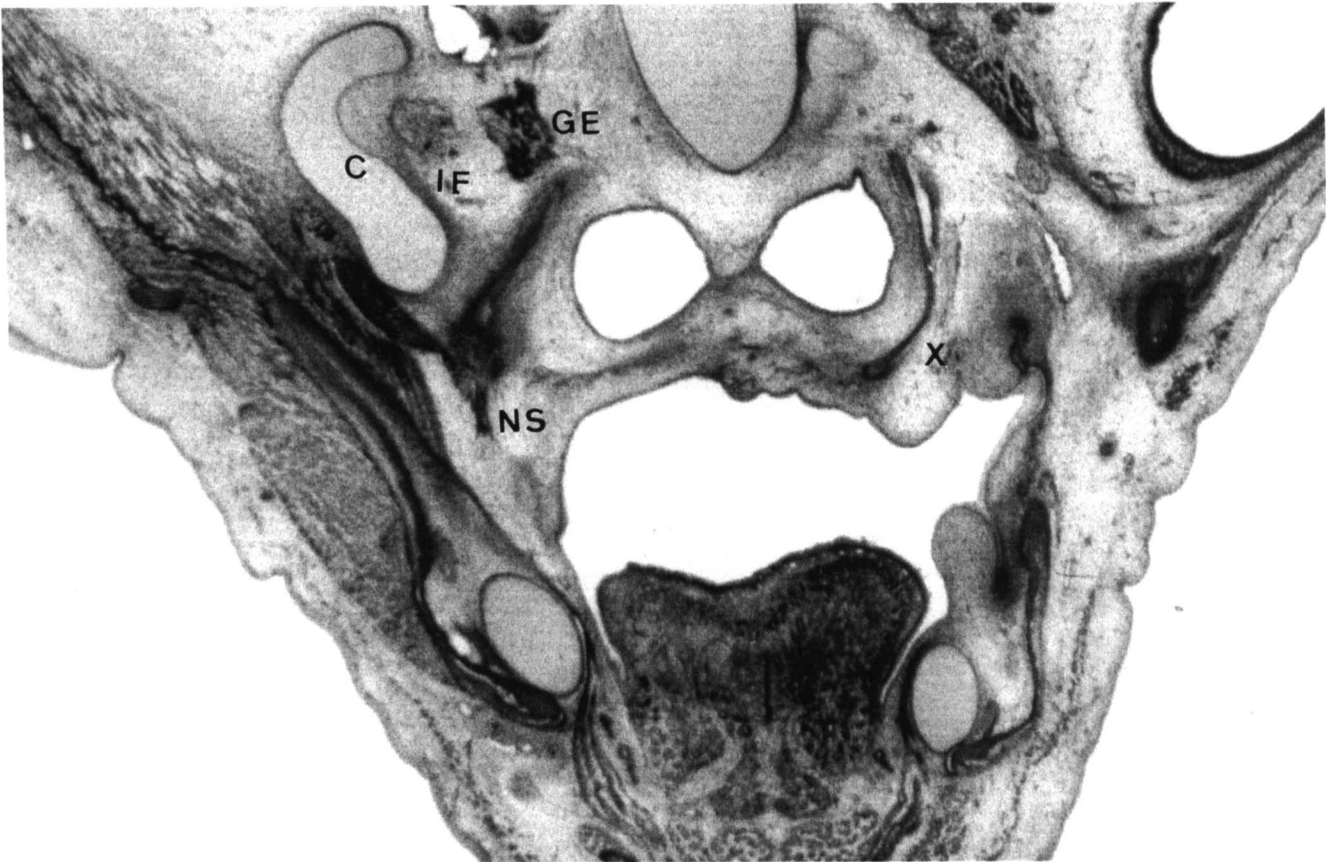
P	Paladar primario
O	Trabéculas de osificación directa
SN	Septo nasal
FO	Fosa nasal
I	Meato inferior
CB	Cavidad bucal
L	Esbozo lingual
K	Cartílago de MECKEL
E	Cordón epitelial
PH	Procesos palatinos horizontales
*	Dehiscencias en cordón epitelial
PT	Proceso pterigoides
GE	Ganglio esfeno-palatino
V	Nervio maxilar
NV	Nervio vidiano



















Feto humano: OY-2

Edad: 10 semanas

Longitud: 38 mm.

Tinción: Hematoxilina de Harris-Eosina

Dirección de corte: Frontal

El espécimen OY-2 del periodo fetal temprano posee un paladar perfectamente constituido excepto a nivel del esbozo de la úvula que aún prosigue hendida. La osificación conjuntiva afecta no solo al paladar primario, sino también se extiende hacia los procesos palatinos del maxilar y porción horizontal del palatino. La banda epitelial formada por contacto entre sí de los procesos palatinos horizontales y de éstos con el septo nasal ha iniciado francamente su desaparición, consolidándose paulatinamente la fusión entre estas estructuras.

El paladar primario (P) se observa en avanzado estado de osificación; en su porción anterior, se observa al nervio incisivo (I) izquierdo rodeado por las trabéculas de osificación directa del maxilar. Subyacente a él, se sitúa el esbozo del incisivo medio (IM) decidual. En la línea media se localiza el septo nasal (SN) y caudal a él los cartílagos vomeronasales (VN), mientras que a los lados del septo nasal, se encuentra el órgano vomeronasal de Jacobson (J) que en el lado derecho conserva su luz.

En las paredes laterales de la fosa nasal (FN) se sitúan los esbozos de los meatos inferiores (MI) a los que se aproximan progresivamente los conductos lacrimonasales (LN); la zona de fusión entre paladar primario y secundario, claramente identificada por la persistencia de un exiguo conducto nasopalatino (*), en el que persisten restos epiteliales.

A nivel de la porción anterior del paladar secundario, las trabéculas de osificación del maxilar (o) se extienden hacia la línea media sustituyendo progresivamente al mesénquima del proceso palatino del maxilar.

El cordón epitelial interpuesto entre los procesos palatinos del maxilar y entre éstos y el septo nasal (CE), está fragmentado posibilitando la fusión entre estas estructuras.

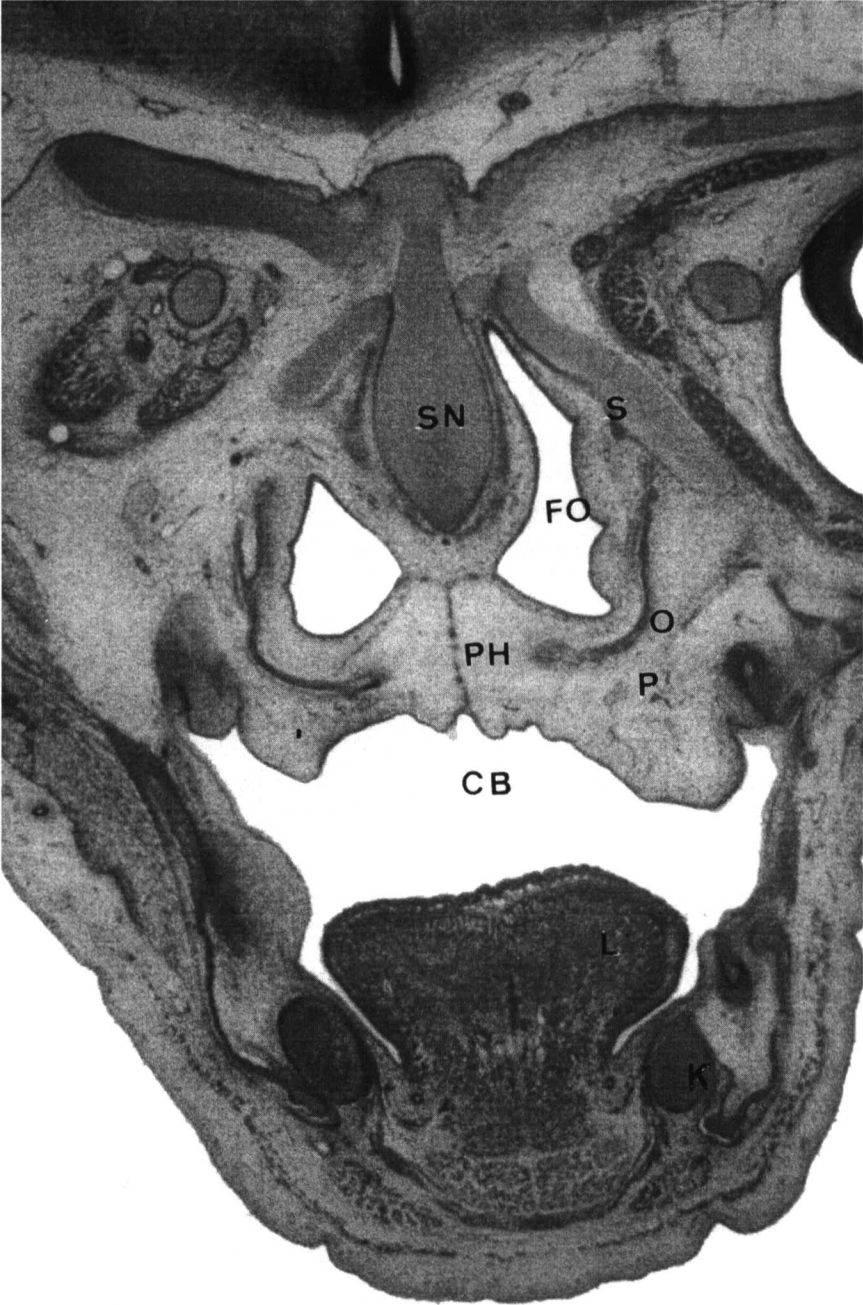
Dorsalmente se observa el palatino (X) con sus dos láminas, vertical y horizontal, ya en fase de osificación directa. Lateral a la lámina vertical se sitúan los nervios palatinos (NS) que en el lado derecho emergen del ganglio esfenopalatino (GE). En este lado y por fuera del ganglio esfenopalatino se sitúan los nervios infraorbitarios (IF) y cigomático (C).

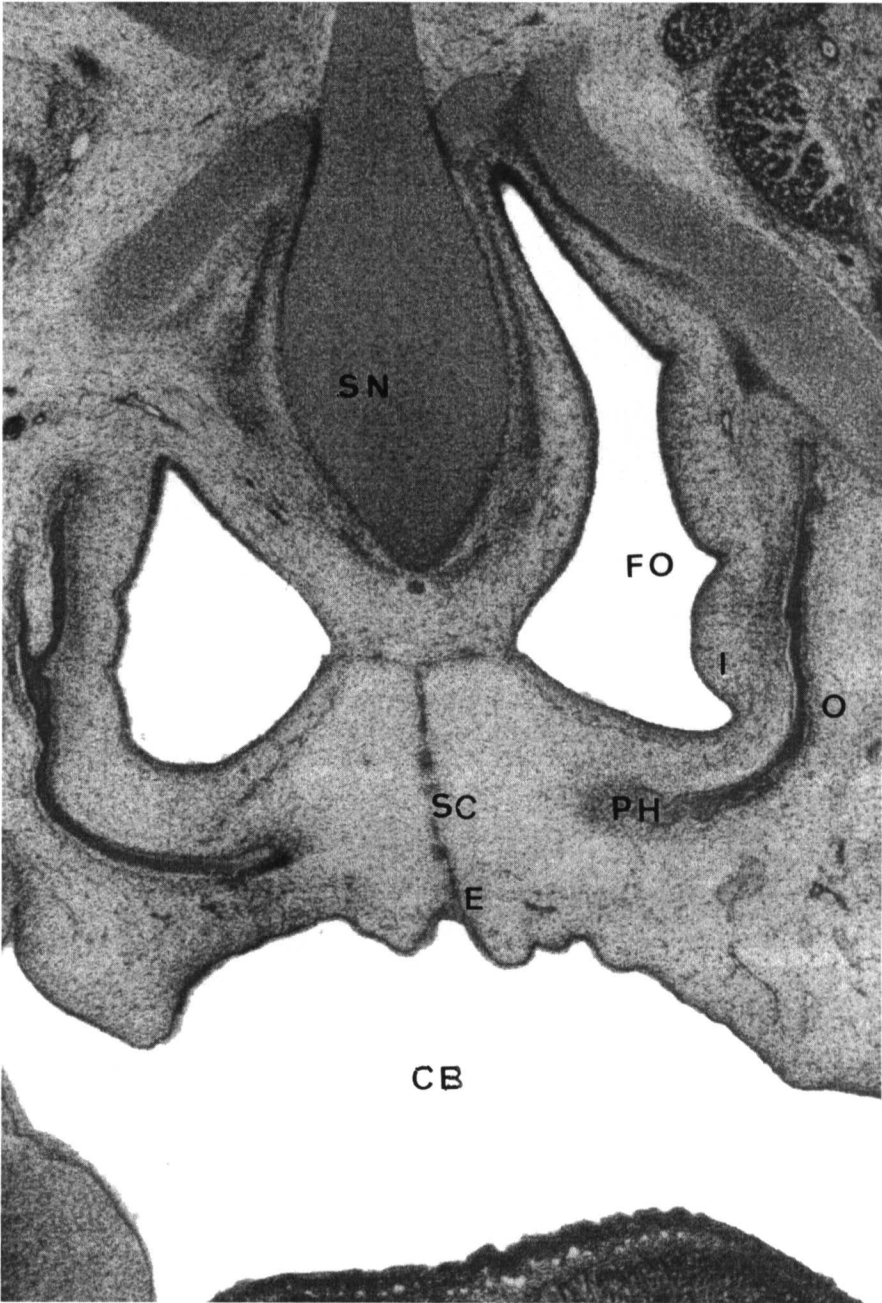
La fusión en la línea media de los procesos horizontales del palatino es más intensa que en cortes anteriores, estando el cordón epitelial mucho más fragmentado.

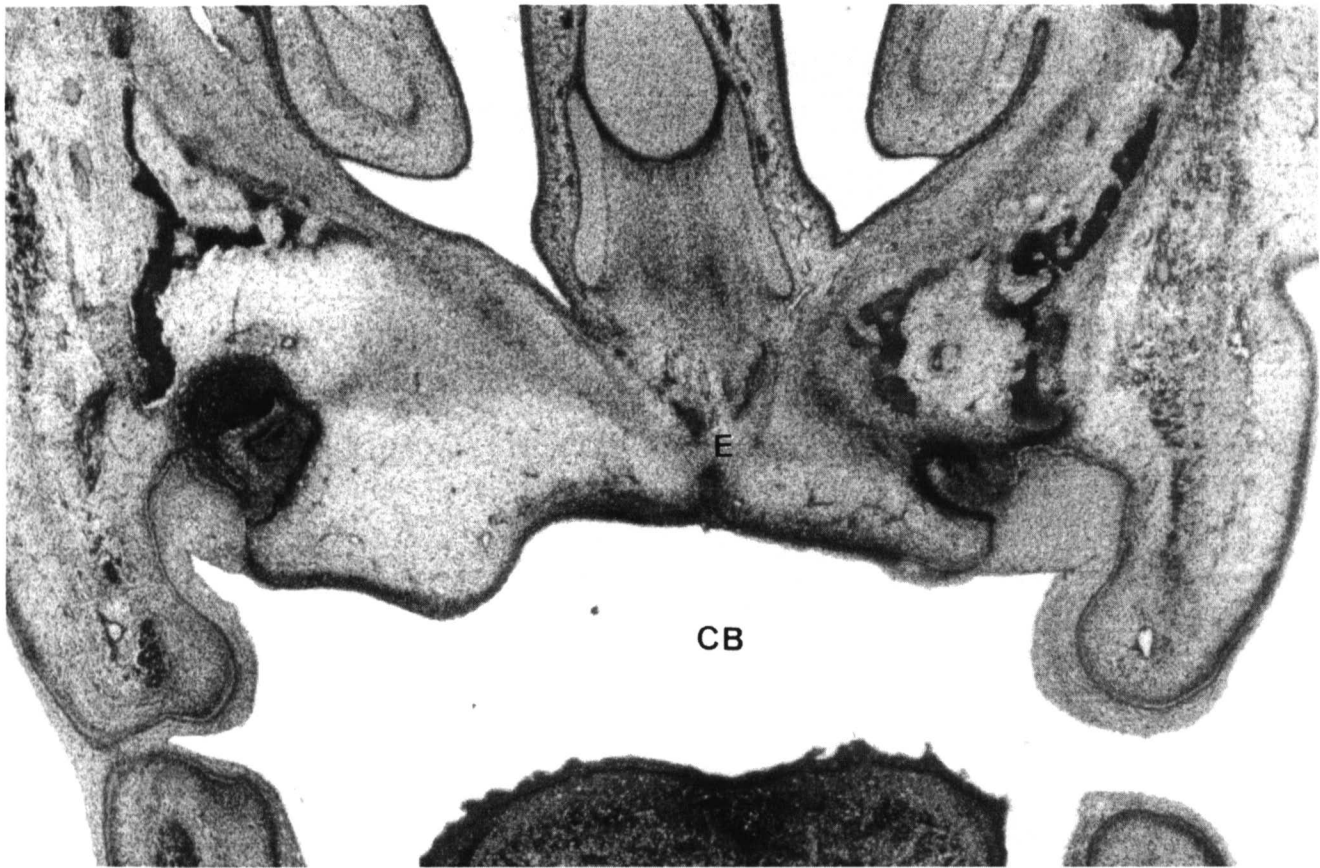
A nivel de la porción anterior del esbozo del paladar blando, el proceso de fusión es aún más marcado, pudiendo identificarse la aponeurosis palatina (A). En el lado izquierdo se observa al *hanulus* pterigoideo (H) rodeado caudalmente por el tendón del músculo periestafilino externo (PE). Lateral a este músculo se sitúa el pterigoideo interno (PI) y externo (EX), a la vez que sobre la cara craneal y medial del cartílago de MECKEL (K) se sitúa el nervio lingual (L) mientras que medial a la tabla externa de la mandíbula y craneal a cartílago de MECKEL (K) se localiza el nervio dentario inferior (D).

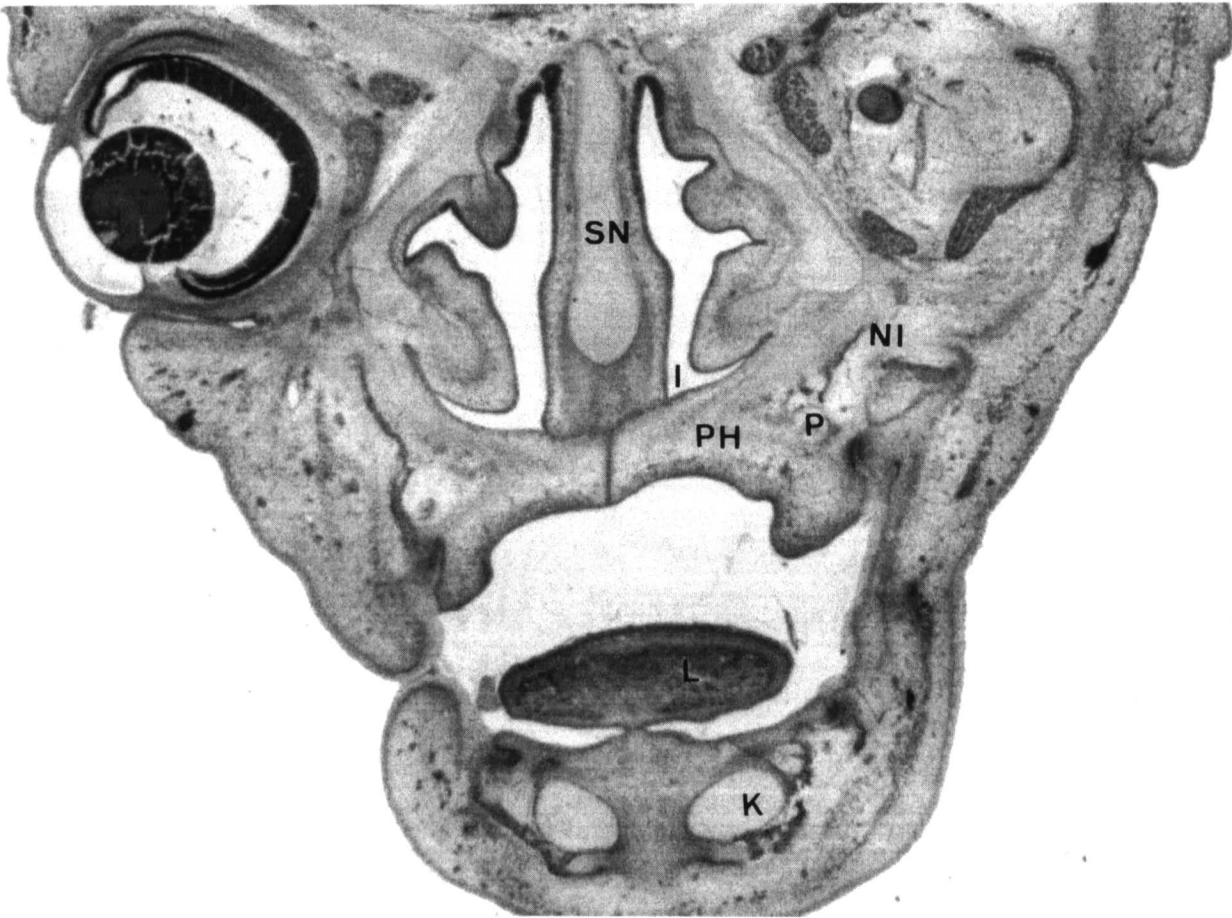
La porción posterior del paladar blando aún no se ha fusionado, quedando hendida en su extremo posterior a nivel del esbozo de la úvula. Puede identificarse a este nivel la desembocadura de la trompa de Eustaquio (EU) en la rinofaringe (F) así como las fibras del músculo periestafilino interno (Z).

P	Paladar primario
I	Nervio incisivo
SN	Septo nasal
J	Organo vomeronasal de Jacobson
FN	Fosa nasal
O	Trabéculas de osificación del maxilar
CE	Cordón epitelial
X	Palatino
C	Nervio cigomático
A	Aponeurosis palatina
H	Hanulos pterigoideo
PE	Músculo periestafilino externo
PI	Músculo pterigoideo interno
Ex	Músculo pterigoideo externo
K	Cartílago de MECKEL
L	Nervio Lingual
D	Nervio dentario inferior
EU	Trompa de Eustaquio
F	Faringe

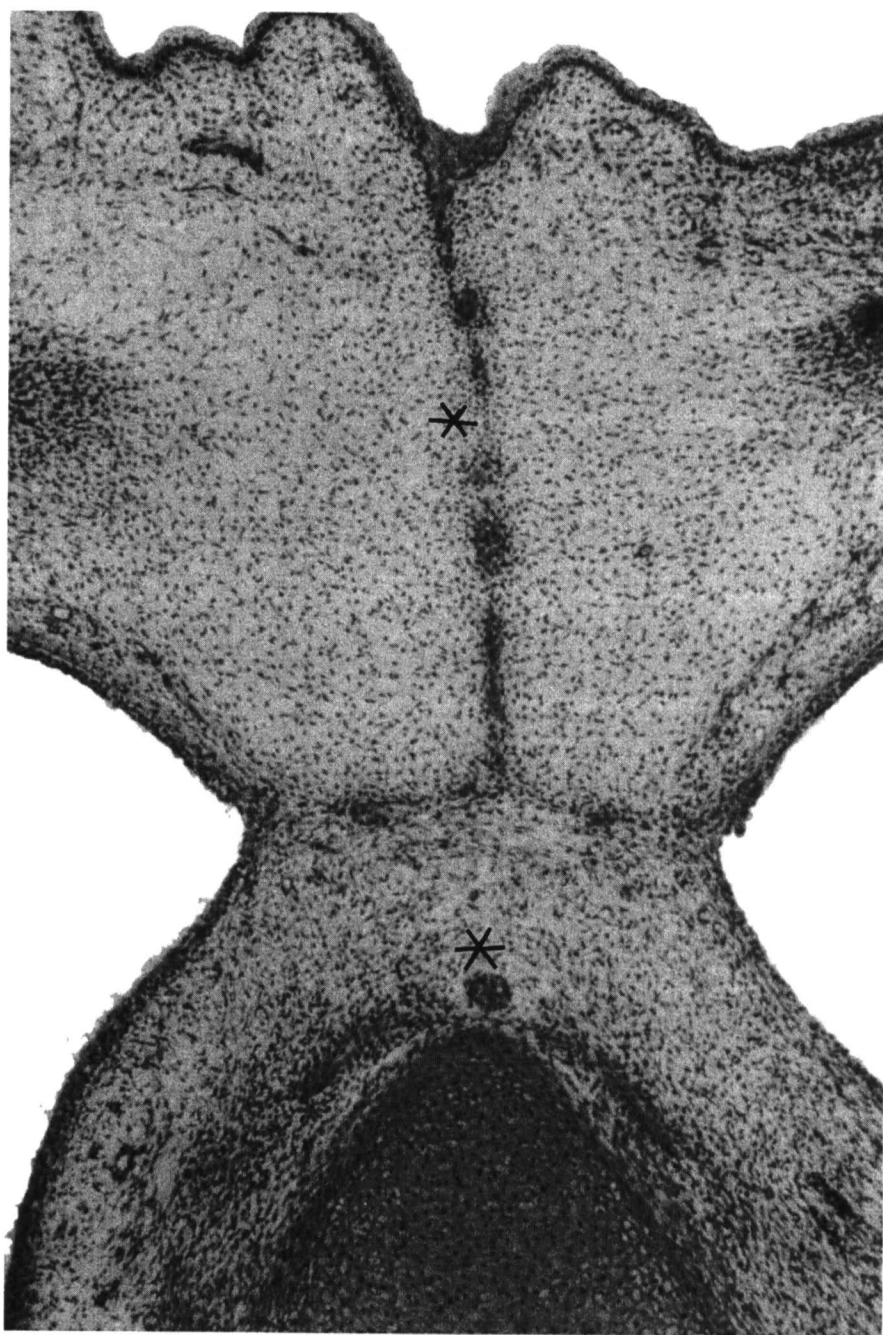




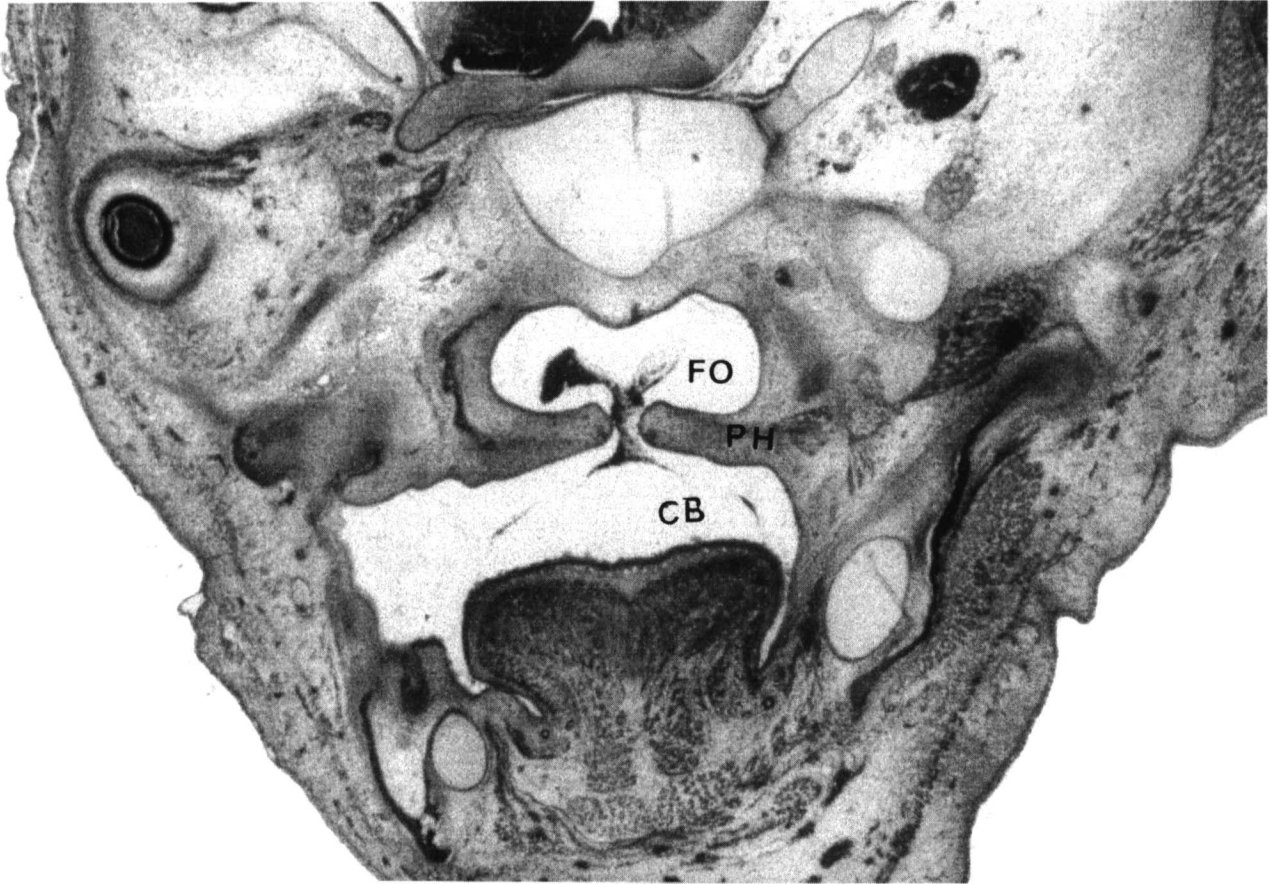














DISCUSIÓN

La formación del paladar es el resultado de un proceso complejo en el que intervienen elementos de diversa naturaleza. Su correcta evolución depende de múltiples factores, siendo preciso su desarrollo armónico y sincrónico con otras estructuras del macizo craneofacial para su normal génesis.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo de investigación los agrupamos para su discusión en dos grandes apartados titulados: Paladar Primario y Paladar Secundario.

PALADAR PRIMARIO

Inicialmente, la boca primitiva o stomodeum es una depresión del ectodermo situada entre el relieve frontal y cardiaco, ORTS LLORCA 1982. En nuestro material la observamos en el estadio 11 de O'RAHILLY separada del intestino faríngeo por la membrana bucofaríngea, membrana construida por aposición directa ecto-endodérmica.

En el embrión CANO el mesodermo que rodea al intestino faríngeo es escaso, no existiendo entre stomodeum y prosencéfalo ni tampoco entre aquel y la cavidad pericárdica. Coincidimos por tanto con GRAY (1985) para quien en esta época

aún no se ha formado el arco mandibular, circunstancia que favorece el contacto directo entre las citadas estructuras.

Para ORTS LLORCA (1969) en embriones de 5 mm. de longitud y 28 días de edad, la boca primitiva queda delimitada por los mamelones frontal y mandibular. Nosotros hemos observado tal disposición en los embriones del estadio 12 de O'RAHILLY en los que no existe el menor indicio de membrana bucofaríngea.

En el embrión CE de 24 pares de somitos observamos por vez primera el esbozo de la adenohipófisis, estableciendo ésta el límite morfológico entre los derivados ecto y endodérmicos de la cavidad bucal.

La primera manifestación de la placoda nasal la observamos en el embrión CN-7 de 5 mm. de longitud, estadio 13 de O'RAHILLY. Coincidimos en este aspecto con MOORE (1976), TUCHMANN-DUPLESSI (1982), DAVIS (1988) y PATTEN (1976) ya que ellos afirman que aparece como engrosamiento ectodérmico de la porción anterior e inferior del mamelón frontal al final de la 4ª semana de desarrollo.

BHASKAR (1986) considera que la placoda nasal es inducida por el prosencéfalo. KUCHEROVA (1945) y HAGGIS (1956) sostienen que el Telencéfalo es el elemento inductor de la misma, criterio que sin embargo es negado por

SPEMANN (1912), RAUNICH (1950), CARPENTER (1937), ZWILLING (1940) y WADDINGTON (1936).

ORTS LLORCA y MURLLLO FERROL (1961) afirman que el mesoblasto precordal induce al epiblasto cefálico determinando la formación de la placoda. A su vez el Telencéfalo ejerce acción inductiva sobre la placoda nasal para que ésta se diferencie hacia órgano de la olfacción.

Nosotros no podemos pronunciarnos sobre el posible papel inductor que ejercen estas estructuras, pues la naturaleza del material utilizado en nuestro estudio no permite este tipo de conclusiones.

La invaginación de las placodas olfativas la observamos en el estadio 14 de O'RAHILLY, fenómeno que sucede según nuestro criterio de forma activa y en dirección craneo-dorso-medial. Como resultado del proceso de invaginación se delimitan en el mamelón frontal los procesos nasales externo e interno, creándose la fosa olfativa que inicialmente posee una amplia apertura en la cara lateral del mamelón frontal.

HAMILTON y MOSSMAN (1975), SADLER (1956) y MOORE (1976) atribuyen al intenso crecimiento del mesodermo subyacente la responsabilidad de la invaginación ocurrida en las placodas nasales. Este criterio no es del todo admitido por nosotros pues pensamos que las placodas nasales inicialmente se

invaginan activamente en el mesénquima subyacente, siendo la dirección en la que sucede tal fenómeno la responsable de la amplia separación que en los primeros momentos existe entre las fosas olfativas.

En el estadio 15 de O'RAHILLY las fosas olfativas se sitúan más próximas entre sí, circunstancia que creemos se debe a un doble mecanismo. Por un lado, al enorme crecimiento que tienen en dirección lateral las vesículas Telencefálicas; por otro, al cambio de dirección que experimenta la invaginación de las fosas olfativas que en este estadio se dirige hacia atrás, arriba y afuera.

En el estadio 16 de O'RAHILLY el mamelón maxilar está fusionado al nasal externo aproximándose para contactar con la porción posterior del nasal interno. En la zona de contacto se sitúa un tabique epitelial que impide la fusión del material mesodérmico que los forma, aislando a su vez la fosa olfativa de la boca primitiva. En dirección dorsal el citado tabique es sumamente delgado originando la membrana nasofaríngea o membrana de HOCHTETTER. Es interesante resaltar que la porción anterior de las fosas olfativas queda solo limitada entre los mamelones nasales externo e interno, siendo muy amplia la comunicación que tiene con el techo del stomodeum.

No estamos del todo de acuerdo con LOPEZ PELAYO (1982), pues en su opinión el muro epitelial está formado en su porción profunda por el contacto entre los

procesos frontonasaes, mientras que centralmente lo constituye la aposición del ectodermo de los mamelones maxilar y nasal interno.

Tampoco coincidimos con HAMILTON y MOSSMAN (1975) ya que atribuye su formación al contacto mantenido por los procesos nasales externo e interno.

En el embrión NO del estadio 18 de O'RAHILLY, desaparece el espolón epitelial existente entre mamelón maxilar y nasal interno, hecho fundamental para el desarrollo del paladar primario, pues permite la fusión entre ambas estructuras. En este periodo, las fosas nasales están separadas del stomodeum y únicamente comunican en su porción anterior a través de las narinas primitivas.

La ruptura del citado espolón sucede en opinión de LOPEZ PELAYO (1982) en el estadio XVI de STREETER siempre como un fenómeno previo a la ruptura de la membrana buconasal, criterio coincidente con nuestras observaciones.

HAMILTON y MOSSMAN (1975), SADLER (1986) y MOORE (1976) indican que la membrana buconasal desaparece en los embriones de 12 a 14 mm. de longitud (38 a 40 días), SOBRADO PEREZ y JIMENEZ COLLADO (1978) sostienen que la citada estructura se perfora en embriones de 15 mm. de longitud. En nuestro material este fenómeno sucede más tarde, pues tal y como se recoge en el estadio 18 de O'RAHILLY aún existe membrana buconasal, si bien esta es muy delgada.

La osificación del paladar primario se inicia en el estadio 20 de O'RAHILLY por dos centros localizados en la porción anterior del mismo y situados a ambos lados de la línea media. En esta fase, el paladar primario está ya constituido. El esbozo de las fosas nasales comunica dorsalmente con la cavidad bucal mediante las coanas primitivas ya que ha desaparecido la membrana nasofaringea de HOCHTETTER. La apertura anterior o narivas está orientada en un plano frontal oblicuo de delante hacia atrás y de arriba hacia abajo, proyectándose por tanto ventral a la cavidad bucal. Es llamativo el tapón epitelial que obstruye los citados orificios.

Por otra parte, también es significativa la situación del paladar primario con relación al esbozo de la mandíbula y de la lengua. En efecto, el paladar primario claramente ocupa una posición anterior y suprayacente al esbozo mandibular. El esbozo lingual notablemente desarrollado, ocupa la casi totalidad de la cavidad bucal y se localiza caudal al borde inferior del septo nasal y dorsal al paladar primario al que sobrepasa cranealmente en ambos lados.

Pensamos que estas relaciones que mantiene el paladar primario con las estructuras faciales mencionadas son debidas al crecimiento anterior y caudal que posee el septo nasal, criterio mantenido por ORTS LINARES (1986). Para este autor, el citado crecimiento es consecuencia de la aproximación hacia la línea media que en embriones de 14 mm. poseen los globos oculares.

Coincidimos con DIEWERT (1985 a y b) en la importancia que para el moldeado de la cara tiene el intenso crecimiento anterior que presenta la región facial superior. Sin embargo, precisamos que la región facial inferior, representada por el esbozo mandibular muestra todavía en estas fases del desarrollo un crecimiento hacia delante relativamente más lento que condiciona su situación claramente dorsal al paladar primario.

Para LATRAM (1970) los centros de osificación conjuntiva observados en el paladar primario no tienen conexión directa con los tejidos de la cápsula nasal en embriones de 21,5 mm. El describe un ligamento denominado septo-premaxilar, representado por una condensación celular que une el borde anterior del septo nasal con los mismos. Atribuye a este ligamento la transmisión de fuerzas de tracción producidas al crecer hacia delante y abajo el septo nasal. Nosotros no hemos encontrado tal disposición en embriones de este periodo.

Otro hecho llamativo observado en el embrión PR de 19 mm. de longitud y 51 días de edad, es la separación entre paladar primario y labio superior, separación realizada por la invaginación de la cresta vestibular que inicia la formación del vestíbulo bucal en su porción ventrolateral. La citada cresta es identificada por ORTS LLINARES (1986) en embriones de 9 mm. de longitud, hecho que sucede más tardíamente en los especímenes estudiados por nosotros.

Durante los estadios 20 a 23 de O'RAHILLY las trabéculas de osificación conjuntiva se extienden consolidando el proceso de osificación del paladar primario. Los núcleos de osificación en su porción anterior y media no llegan a contactar, interponiéndose un tejido conjuntivo muy denso situado por debajo del cartílago septal.

El paladar primario en esta etapa final del periodo embrionario modifica paulatinamente las relaciones con el esbozo de la mandíbula. En el estadio 20 de O'RAHILLY se sitúa claramente por delante del esbozo mandibular y lingual, mientras que en los estadios 22 y 23 se sitúa suprayacente.

Estas modificaciones en la posición relativa del paladar primario pensamos son debidas al incremento que hacia delante tiene el esbozo mandibular. DIEWERT (1985 b) demuestra en embriones humanos una disminución en la angulación de la base del cráneo y un notable crecimiento del cartílago de MECKEL hacia delante, hechos coincidentes con los obtenidos en nuestro trabajo de investigación.

En los estadios 22 y 23 de O'RAHILLY y en el periodo fetal temprano, las trabéculas de osificación del paladar primario se extienden hacia atrás sin solución de continuidad con las que originan el maxilar.

No estamos de acuerdo con SHEPHERD y McCARTHY (1955) ya que estos autores consideran a la maxila propiamente dicha originada por un centro de osificación independiente que aparece en embriones de 7,5 a 8 mm. de longitud (6,5 a 7,5 semanas de desarrollo). Para ellos, la premaxila iniciaría su osificación por tres centros: El del cuerpo presente como entidad individualizada en las semanas 8 a 8,5 (embriones de 9 mm. de longitud), el centro palatino observado a las 8,5 a 9 semanas (embriones de 9,2 a 9,3 mm.) y el centro infravomeriano cuya aparición ocurre en embriones de 9,5 a 10 semanas (9 a 11,2 mm.).

El centro de osificación del cuerpo de la premaxila para los citados autores inicia la fusión con el correspondiente del proceso palatino propiamente dicho entre las semanas 8 a 8,5 de desarrollo (embriones de 9 mm. de longitud) marcando el límite entre ambas estructuras una depresión o relieve más o menos marcado en función a la edad de los embriones o fetos estudiados.

Según se deduce de nuestros resultados, discrepamos con SHEPHERD y McCARTHY pues creemos que el centro de osificación del paladar primario se inicia, tal y como se ha mencionado previamente, en el estadio 20 de O'RAHILLY extendiéndose dorsal y lateralmente hacia el mesénquima del maxilar propiamente dicho, sin que pueda evidenciarse límite alguno entre ambos.

La denominada por estos autores sutura incisiva, localizada entre el proceso palatino de la premaxila y proceso palatino del maxilar, no ha sido observada en

nuestro material. Tampoco pensamos que exista una homología entre la premaxila humana y el premaxilar de mamíferos inferiores.

En síntesis, el paladar primario es una estructura plenamente consolidada durante el periodo embrionario. Su desarrollo está influenciado y ligado de forma decisiva a la evolución de estructuras tales como: placodas nasales, fosas olfativas, prosencéfalo (en particular vesículas telencefálicas) procesos maxilar y nasal interno, cresta epitelial, globos oculares, mamelón fronto-nasal, cartílago de MECKEL, lengua e incluso la propia cavidad pericárdica.

Consideramos decisiva la correcta diferenciación de las placodas nasales en el ectodermo de la porción ventrolateral del mamelón frontal, fenómeno que en embriones humanos sucede en el estadio 13 de O'RAHILLY. Cualquier alteración en estas estructuras puede conducir a malformaciones como las descritas por ORTS LLORCA, JIMENEZ COLLADO y RUANO GIL (1962).

La dirección en la que se produce la invaginación de las placodas olfativas junto al crecimiento de las vesículas telencefálicas explica en nuestra opinión la aproximación progresiva y el cambio de orientación que experimentan las fosas olfativas primarias, cambio observado en nuestro material entre los estadios 14 y 15 de O'RAHILLY. En el estadio 14 de O'RAHILLY la apertura de las fosas olfativas se produce en la cara lateral de la porción rostral del mamelón frontal, por fuera del stomodeum. Este hecho se debe básicamente a que la invaginación

de las placodas olfativas se produce de forma activa en dirección craneo-dorso-medial, permitiendo la amplia separación que en este estadio tienen las aperturas externas de las fosas.

En el estadio 15 de O'RAHILLY el intenso crecimiento lateral de las vesículas telencefálicas unido a que la invaginación de las fosas olfativas se produce hacia arriba-atrás y afuera, determina que la apertura externa de las mismas se desplace hacia la línea media situándose ya en este estadio en el techo del stomodeum.

Esta modificación es fundamental pues facilita la ulterior aproximación y contacto del proceso maxilar con el proceso nasal interno. Alteraciones en la dirección del proceso de invaginación pueden justificar las distorsiones o malposiciones de los mamelones faciales sugeridas por TRASLER (1968) como causas de hendidura labial con o sin hendidura palatina.

En nuestro trabajo aportamos datos objetivos que sugieren la participación exclusiva de los mamelones maxilar y nasal interno en la génesis del paladar primario. Del contacto entre ambas surge un septo epitelial cuya desaparición es fundamental para la formación del paladar primario, desaparición que en nuestro estudio sucede en el estadio 18 de O'RAHILLY.

La persistencia de este septo impediría la fusión entre ambos mamelones, tal y como afirma VEAU (1942) dando lugar a la aparición de hendiduras palatinas.

En nuestras observaciones reiteradamente hemos visto al paladar primario relacionado con la cavidad pericárdica, relación que es tan íntima en el embrión BOT-9 del estadio 15 de O'RAHILLY como para que el truncus arteriosus está aplicado sobre el surco interglobular. Un incremento en la presión ejercida por el relieve pericárdico puede desencadenar una inhibición del desplazamiento medial de los esbozos oculares y una deficiente emigración del mesénquima en el paladar primario, hecho que en opinión de ROS y JHONSTON (1972) puede conducir a la aparición de hendiduras de labio y paladar, justificando así el incremento observado en la distancia interorbital de los sujetos con las citadas malformaciones.

Otro de los cambios ocurridos durante el periodo embrionario afecta a la orientación de las narinas primitivas. Estas, inicialmente situadas entre mamelones nasal externo e interno, comunican en los estadios 15 a 18 de O'RAHILLY con la boca primitiva estando orientadas en un plano horizontal. En el estadio 20 de O'RAHILLY sin embargo su orientación es frontal, proyectándose por delante de la boca primitiva.

Atribuimos al crecimiento ventral y caudal del mesénquima del mamelón fronto-nasal el cambio de orientación antes citado, crecimiento que lógicamente

conlleva la transmisión de fuerzas por presión sobre el paladar primario fenómeno que conduce al marcado crecimiento anterior que puede observarse en el macizo facial superior durante este periodo.

Finalmente creemos interesante destacar que las relaciones que el paladar primario tiene por su cara inferior con el esbozo lingual y mandíbula en los estadios 22 y 23 de O'RAHILLY e inicio del periodo fetal, son debidas al intenso crecimiento ventral experimentado por el cartílago de MECKEL, crecimiento que a su vez se acompaña de un incremento del diámetro vertical de la cavidad bucal.

PALADAR SECUNDARIO

La mayoría de autores que han estudiado el desarrollo del paladar atribuyen al paladar secundario el origen de la mayor parte del palatum durum así como la formación de la totalidad del palatum mole. Prácticamente todos coinciden en asignar al mamelón maxilar la formación de los procesos palatinos, procesos que inicialmente se disponen verticalmente y a ambos lados de la lengua, pero que posteriormente se horizontalizan para separar definitivamente cavidad bucal de fosas nasales.

Es precisamente este cambio de vertical a horizontal el que ha motivado las mayores discrepancias en la literatura revisada.

Para FLEISCHMANN (1922) los procesos palatinos verticales se atrofian y desaparecen, surgiendo por neoformación los procesos palatinos horizontales.

COLEMAN (1965), GREEN y KOCHHAR (1973), HARRIS (1967), KOCHHAR y JOHNSON (1965), LARSSON (1962), y WALKER y FRASER (1956) consideran que la zona rostral de la bóveda palatina se origina por remodelación ocasionada por desplazamiento del mesénquima hacia la línea media.

Quizás el planteamiento que cuenta con mayor aceptación es el mantenido por aquellos autores que consideran a esta transformación de vertical a horizontal como debida a la elevación de los procesos palatinos verticales. Este proceso ha sido atribuido bien a fuerzas intrínsecas, bien a la participación de procesos extrínsecos.

WALKER y QUARLES (1973) son partidarios de la intervención de fuerzas localizadas en los procesos palatinos verticales en el fenómeno de elevación, fuerzas que con anterioridad WALKER y FRASER (1956) localizan en las fibras teñidas por fucsina aldehído presentes en la citada valva. FERGUSON (1977) considera que la fuerza intrínseca está representada por la turgencia que adquiere el proceso palatino al unirse el agua a los polisacáridos.

Entre los autores partidarios de la intervención de fuerzas extrínsecas están aquellos que consideran fundamental el descenso de la lengua para el cierre del

paladar. Esta opinión es mantenida por HIS (1901), KICK (1902), NOUYE (1912) y LUCKE (1976).

Autores como SICHER (1924), BOLLERT y HENDRICK (1971), JELINEK y PETERKA (1977) consideran decisivo el crecimiento rostral de la mandíbula y sus repercusiones sobre la lengua para comprender el proceso de elevación de las valvas palatinas.

Para HARRIS (1964-1967), VERRUSIO (1970), WILK y cols. (1970), SMILEY (1971), LARSON (1972) LONG y cols. (1973) y TAYLOR (1973-1978) la rectificación que sufre la base del cráneo antes y durante la elevación palatina es fundamental para explicar este proceso.

HUMPHREY (1969) opina que son decisivos los reflejos de apertura bucal existentes en la fase de elevación de los procesos palatinos pues permiten un aumento del diámetro vertical en la porción anterior de la cavidad bucal.

Según nuestras observaciones, los procesos palatinos en el estadio 20 de O'RAHILLY se sitúan verticalmente, dirigidos oblicuamente hacia abajo y adentro y en relación con las caras laterales de la lengua a la que se adaptan perfectamente. En el embrión CAS de 20 mm. de longitud se distingue claramente fibras del músculo periestafilino externo introducidas en la porción posterior del proceso palatino vertical, zona por tanto correspondiente al esbozo

del paladar blando. Esta disposición coincide con la observada por ORTSLINARES (1986).

En el estadio 22 de O'RAHILLY los procesos palatinos mantienen la posición vertical, estando invadidos en su porción posterior por los nervios palatinos correspondientes.

Con relación al esbozo lingual destacamos la diferenciación que posee su musculatura durante estos estadios. En efecto, en el estadio 20 de O'RAHILLY se distingue perfectamente los músculos geniogloso y transverso lingual. En el estadio 22 de O'RAHILLY el grado de diferenciación de los mismos es muy marcado, distinguiéndose con claridad también la práctica totalidad de los músculos masticadores (músculos milohioideos, pterigoideos, temporal, digástrico y maseteros) relacionados de forma directa o indirecta con el cartílago de MECKEL.

Al final del periodo embrionario, estadio 23 de O'RAHILLY los procesos palatinos han ascendido, se orientan horizontalmente y contactan con la línea media para separar de esta forma la cavidad bucal de las fosas nasales. La zona de contacto no se extiende a lo largo de todo el paladar sino que a nivel del paladar blando queda una amplia hendidura por la que las fosas nasales comunican ampliamente con la cavidad bucal; esta hendidura afecta también a la porción posterior del palatum durum.

La elevación de los procesos palatinos sucede para ORTS LINARES (1986) en embriones humanos de 24 a 25 mm. de longitud, GENIS GALVEZ (1970) la observa en fetos de 30-35 mm. de longitud. HUMPHREY (1969) considera que en el embrión humano el ascenso de los procesos palatinos se produce en embriones de 26 a 29 mm. , siendo susceptible de variaciones raciales pues en los japoneses sucede en embriones de inferior longitud.

Es manifiesto en el embrión BR-4 de 28 mm. el incremento del diámetro vertical de la cavidad bucal, así como la situación cada vez más anterior del esbozo lingual y mandibular.

En nuestra opinión el mecanismo que permite la elevación de los procesos palatinos es un mecanismo complejo. En efecto, para nosotros un factor decisivo lo constituye el descenso del esbozo mandibular que arrastra consigo al esbozo lingual. Este descenso crea un espacio libre entre los procesos palatinos verticales desapareciendo así el obstáculo que impedía en estadios previos su ascenso. Lógicamente esta hipótesis precisa de una articulación temporo-mandibular bien constituida y funcionante que permita tales movimientos. Esta situación no la posee el embrión BR-4 de 28 mm., sin embargo los movimientos de descenso y ascenso del esbozo mandibular pensamos pueden realizarse mediante la articulación constituida entre el extremo posterior del cartílago de MECKEL

(esbozo del martillo) y el yunque, actuando los músculos masticadores y linguales de forma directa o indirecta a través del cartílago de MECKEL.

En estadios previos, estadio 22 de O'RAHILLY, los músculos masticadores y linguales, con un marcado grado de diferenciación pueden realizar potencialmente los movimientos de elevación y descenso antes descritos. Sin embargo tales movimientos no son realizados pues no solo no existe una articulación temporomandibular sino que además la articulación entre el extremo posterior del cartílago de MECKEL (futuro martillo) y el yunque aún no posee cavidad articular, impidiendo de hecho la realización de tales movimientos.

Por tanto consideramos asociado el ascenso de los procesos palatinos verticales al desarrollo de la cavidad articular entre el extremo posterior del cartílago de MECKEL y el yunque.

En el trabajo de HUMPHREY (1969) todos los fetos de 32 mm. de longitud poseen los procesos palatinos horizontalmente dispuestos, existiendo en ellos evidentes movimientos de apertura bucal.

LUKE (1976) utilizando técnicas histoquímicas demuestra que en el momento de producirse la elevación de los procesos palatinos, los músculos de la lengua están lo suficientemente desarrollados como para producir movimientos activos.

Los trabajos mencionados de HUMPHREY y LUKE pensamos apoyan nuestra hipótesis en la que juega un papel decisivo la aparición de la cavidad articular MECKEL-yunque, requisito a nuestro entender imprescindible para la elevación de los procesos palatinos.

El crecimiento hacia delante del cartílago de MECKEL ha sido observado en animales de experimentación en las fases previas a la elevación de los procesos palatinos. DIEWERT (1976) lo describe en ratas, JELINEK y PETERK (1977), SEEGMILLER y FRASER (1977) en ratón.

DIEWERT (1985) considera que en el embrión humano se produce un intenso crecimiento direccional del cartílago de MECKEL durante las semanas 7 a 10 de desarrollo.

En nuestro material, el desplazamiento anterior observado en los estadios 22 y 23 de O'RAHILLY del esbozo mandibular pensamos se debe fundamentalmente al crecimiento rostral del cartílago de MECKEL, hecho que modifica las relaciones parciales entre paladar primario, lengua y mandíbula.

Pensamos que el citado crecimiento colabora en el fenómeno de elevación de los procesos palatinos verticales. Esta participación es sobre todo más evidente en la porción posterior de los mismos, precisamente la relacionada con la raíz de la lengua.

GREEN y PRATT (1976) piensan que la región posterior de la lengua, al estar firmemente situada en la cavidad oronasal, posee un descenso muy moderado impidiendo la rotación de las valvas palatinas. Nosotros creemos que al crecer el cartílago de MECKEL rostralmente arrastra a la raíz de la lengua hacia delante y abajo, facilitando de esta forma la elevación de los procesos palatinos en esta zona.

La rectificación de la base del cráneo observada por HARRIS (1964-1967), VERRUSIO (1970), WILD y cols. (1970), SMILEY (1971), LARSON (1972), LONG y cols. (1973) y TAYLOR (1973, 1978) en roedores antes y durante la elevación palatina pensamos también existe en embriones humanos. A ella atribuimos el incremento de la dimensión vertical observado en la cavidad bucal.

En la zona de contacto entre los procesos palatinos horizontales se origina un cordón epitelial integrado por la aposición del epitelio que cubre los bordes mediales de los citados procesos. De igual forma y por contacto epitelial entre el borde inferior del septo nasal y cava superior de los procesos palatinos se origina otro cordón de similares características.

Una vez establecido el contacto entre los procesos palatinos, se desarrolla una fuerte adhesión como demuestran ZEILER y cols. (1964) y FARBMAN (1968),

aunque no se han demostrado desmosomas en la unión entre ambos epitelios, FARBMAN (1968).

La mayoría de trabajos existentes sobre la adhesión palatina están basados en estudios preliminares de POURTOIS (POURTOIS, 1966; POURTOIS, 1968a, POURTOIS, 1968b; POURTOIS, 1970). La adhesión inicial entre las dos superficies podría explicarse por la presencia de un recubrimiento extracelular rico en hidratos de carbono.

Se ha demostrado un aumento marcado de esta sustancia en la superficie epitelial medial justo antes del contacto, PRATT y cols. 1973, PRATT y cols. 1975, GREENE y cols. 1974. También se ha demostrado la aparición de un material filamentososo en varias especies en esta superficie medial, WATERMAN y cols. 1973 aunque esto no ha sido demostrado en embriones humanos.

La presencia de este recubrimiento hidrocarbonado en la superficie epitelial medial podría explicar el "potencial" de fusión que muestran los procesos palatinos de la rata y ratón "in vitro", POURTOIS (1966) y VARGAS (1967). Las superficies epiteliales adyacentes se adhieren pero no existe fusión de sus membranas durante la formación del rafe medio.

Parece por tanto que las sustancias hidrocarbonadas de superficie que aparecen de forma programada en el desarrollo embrionario juegan un papel importante en la adhesión de los bordes adyacentes.

Los cordones epiteliales observados en el protocolo 12 comienzan a fragmentarse y a desaparecer. Este fenómeno se debe según MATO y cols. (1966), SMILEY 1970, SMILEY y cols. (1971), MATHIESSEN y cols. (1972) a fenómenos de muerte celular programada. Con anterioridad a este proceso se han descrito una serie de cambios preautolíticos como crecimiento mitocondrial o la aparición de cuerpos lisosómicos en esta superficie epitelial, SWEENEY y cols. (1970), MATO y cols. (1972), MATO y cols. (1966) y HAYWARD (1969).

Mediante estudios con técnicas de recombinación epitelio-mesénquima (POURTOIS 1969) se apoya la idea de que el proceso de autólisis depende de la interacción previa entre estos tejidos. Se ha demostrado que ciertos productos inhiben la fusión al impedir la muerte celular como por ejemplo sucede con la - tienilamina (BAIRD y cols. 1973), hadacidina (FAIRBANKS y cols. 1974), factor de crecimiento epitelial (HASSELL y cols. 1974) y diazo-oxo-norleucina (PRATT y cols. 1975).

Coincidimos con GREEN y PRATT (1976) pues consideramos al igual que ellos que tras la adhesión de ambos epitelios en la línea media y una vez iniciada la

autolisis, es imposible la distinción entre ambas superficies ya que se forma un rafe en la línea media del futuro paladar secundario.

En el feto OY-2 de 10 semanas de desarrollo la lisis del cordón epitelial es más acentuada, sobre todo en la porción dorsal del palatum durum y ventral del palatum mole. Precisamente la porción posterior de éste aún continua hendida.

En el feto OY-2 el núcleo de osificación conjuntiva del palatino originado según LOPEZ PELAYO (1982) en embriones de 20 mm., ha configurado la lámina vertical y el proceso maxilar del mismo. El núcleo de osificación directa del maxilar comienza a invadir la base del proceso palatino de este hueso. También están presentes los núcleos de osificación desmales correspondientes al vómer, núcleos originados en embriones de 30 a 35 mm.

CONCLUSIONES

Tras el análisis y discusión de nuestros resultados hemos obtenido las siguientes conclusiones:

1. La primera manifestación de las placodas nasales la observamos en el estadio 13 de O'RAHILLY como engrosamiento del ectodermo de la porción ventrolateral del mamelón frontal.
2. En el estadio 14 de O'RAHILLY la placoda nasal se invagina en el mesénquima subyacente originando la fosa olfativa. La invaginación se produce en dirección cráneo-dorso-medial.
3. En el estadio 15 de O'RAHILLY la fosa olfativa profundiza en el mesénquima subyacente dirigiéndose cráneo-dorso-lateralmente. La dirección del proceso de invaginación unido al intenso crecimiento lateral de las vesículas Telencefálicas en el estadio 15 determina la aproximación hacia la línea media de las fosas olfativas y la apertura de las narinas primitivas en el techo de stomodeum.

4. En la formación del paladar primario intervienen exclusivamente los mamelones maxilar y nasal interno. El cordón epitelial formado por el contacto de ambos desaparece en el estadio 18 de O'RAHILLY.
5. La osificación del paladar primario se inicia en el estadio 20 de O'RAHILLY mediante dos centros desmales separados en su porción anterior y media por tejido conjuntiva denso. Las trabéculas de osificación se continúan dorsalmente con las del maxilar en los estadios 22 y 23, no existiendo límite entre ambas.
6. Los procesos palatinos se sitúan verticalmente a cada lado de la lengua en los estadios 20 a 22 de O'RAHILLY. En el estadio 23 se disponen horizontalmente contactando en la línea media, ocupan una posición suprayacente al esbozo lingual.
7. En el estadio 23 de O'RAHILLY se crea una cordón epitelial en la zona de contacto de los bordes mediales de los procesos palatinos horizontales. El citado cordón se extiende a lo largo del palatum durum presentando claros signos de fragmentación y lisis.
8. El palatum mole en el estadio 23 de O'RAHILLY aún continua hendido permitiendo la comunicación entre fosas nasales y cavidad bucal.

9. En la elevación de los procesos palatinos intervienen de forma decisiva los movimientos de apertura bucal que determinan el descenso de mandíbula y lengua. Los citados movimientos están relacionados con el desarrollo de la articulación entre el extremo posterior del cartílago de MECKEL (esbozo del martillo) y el yunque.
10. El crecimiento rostral del cartílago de MECKEL observado en los estadios 22 y 23 de O'RAHILLY facilita, al desplazar hacia abajo y adelante a la raíz de la lengua, la elevación de la porción posterior de los procesos palatinos.

BIBLIOGRAFÍA

- ANDERSEN, H.; MATHIESSEN, M.E.(1967). Histochemistry of the early development of the human central face and nasal cavity with special reference to the movements and fusion of palatine processes. *Acta. Anat.* 68, 473-508.
- AVERY, Jk. (1961). The nasal capsule in cleft palate. *Anat. Anz.* 109, 722-726.
- BARBIARZ, B.; ALLENSPACH, A.L.; ZIMMERMAN, E.F. (1975). Ultrastructural evidence of contractile systems in mouse palates prior to rotation. *Devl. Biol.* 47, 32-44.
- BAIRD, G.; VERRUSIO, A.C. (1973). Inhibition of palatal fusion in vitro by -2-thienylalanine. *Teratology* 7, 37-48.
- BHASKAR; S.N. (1986). *Histologia y Embriologia bucal de Orban*. 99 Edicion. Ed. "El Ateneo". Buenos Aires.
- BOLLERT HENDRICK (1971). Morphogenesis of the palate in the baboon (*papio cinocephalus*). *Teratology* 4, 343-355.
- BRINKELEY, L.; BASEHOAR, G., BRANCH, A.; AVERY, J. (1975). New in vitro systems for studying secondary palate development. *J. Embryol. exp. Morph.* 34, 485-495.
- CARPENTER, E. (1937). The head pattern in *Amblystoma* studied by vital staining and transplantation methods. *J. exp. Zool* 75, 103: 30-41.

- CHAUDRY, A.P.; SHAM, R.M. (1973). Palatogenesis in hamster. II. Ultrastructural observations on the closure of palate. J. Morph. 139, 329-350.
- COLEMAN, R.D. (1965). Development of rat palate. Anat. Rec. 151, 107-118.
- DAVIS, W.L. (1988). Histología y embriología bucal. II Edición. Editorial Intermédica Mc Graw-Hitl. México.
- DE ANGELIS, W.; NALBANDIAN, J. (1968). Ultrastructure of mouse and rat palatal processes prior to and during secondary palate formation. Arch. Oral Biol. 13, 601-601.
- DIEWERT, V. (1974). Experimental induction of premature movement of rat palatal shelves in vivo. J. Anat. 129, 597-601.
- DIEWERT, V.M. (1985a). Growth raovements during prenatal development of human facial morphology. Prog. Clin. Biol. Res. 187, 57-66.
- DIEWERT, VM. (1985b). Development of human craniofacial morphology during the late embryonic and early fetal periods. Am. J. Orthod. 88, 1: 64-76.
- DURSY, E. (1869). Zur Entwicklungsgeschichte des Kopfes des Menschen und der höheren Wirbeltiere. (Tubingen: Verlag Lauppschen).
- FAIRBANCKS, M.B.; KOLLAR; E.J. (1974). Inhibition of palatal fusion in vitro by hadacidin. Teratology 9, 169-178.
- FARBMAN, A.I. (1968). Electron microscopic study of palate fusion in mouse embryos. Devl. Biol. 18, 93-116.

- FERGUSON, M.W. (1977). The mechanism of palatal shelf elevation and the pathogenesis of cleft palate. *Virchows Arch. (Pathol Anat)* 375, 2: 97-113.
- FICK, R. (1902). Bemerkungen zur Wolfsrachenbildung. *Arch. f. Klin.* 68, 299-305.
- FLEISCHMANN (1922). Eine Erklirung der Minderheit in Sachen der Gaumenbildung. *Zeitscher. f. Anat.* 66.
- GENIS, J.M. (1970). *Biología del Desarrollo*. Ed. Expaxs. 11 edic. Barcelona. 131-135.
- GREENE, R.M.; KOCHHAR; D.M. (1973). Spatial relations in the oral cavity of cortisone-treated mouse fetuses during the time of secondary palate closure. *Teratology* 8, 153-162. GREENE, R.M.; KOCHHAR, D.14. (1974). Surface coat on the epithelium of developing palatine shelves in the mouse as revealed by electron microscopy. *J. Embryol. exp. Morphol.* 31, 683-692.
- GREENE. R.M.; PRATT, R.M. (1976). Development aspects of secondary palate formation. *J. Embryol. exp. Morp.* 36, 2: 225-245.
- HAGGIS, A.Y. (1956). Analysis of the determination of the olfactory placode in *amblystoma punctatum*. *J. Embryol. exp. Morph.* 4, 120-138.
- HAMILTON, W.J.; MOSSMAN, H.W. (1975). *Embriología Humana*. 45 Edición. Editorial Inter-Médica. Buenos Aires. HARRIS, J.W.S. (1964). Oligohydramnios and cortisone-induced -cleft palate. *Nature, Lond.* 203, 533-534. HARRIS, J.W.S. (1967). Experimental studies on closure and cleft formation in the secondary palate. *Sci. Basis. Med. Ann. Rev.* 356-369.

- HASSEL, J.R.; KING, C.T.G.; COHEN, S. (1974). Inhibited epithelial cell death in cultured rat palatal shelves. *J. dent Res.* 53, 65.
- HAYWARD, F. (1969). Ultrastructural changes in the epithelium during fusion of the palatal processes in rats. *Archs. -Oral Biol.* 14, 661-673.
- HIS, W. (1901). Beobachtung der Zur Geschichte der nasen und gaumen bildung beim menschlichen. *Embryonen Abh Geb Naturw.* 27, 349-389.
- HISAKI, E. (1969). Embryogenesis of the primary palate in the mouse. M.S. Thesis. University of Toronto.
- HUMPHREY, T. (1969). The relation between human fetal mouth opening reflexes and closure of the palate. *Am. J. Anat.* 125, 317-344.
- HUMPHREY, T. (1971). Development of oral and facial motor mechanism in human fetuses and their relation to craniofacial growth. *J. Dent. Res.* 50, 1428-1441.
- INOUE, M. (1912). Die Entwicklung des sekundären Gaumens einiger Säugetierarten mit besonderer Berücksichtigung der bildungs vorgänge an Gesichte und des Umlagerungsprozesses der Gaumenplatten. *anat. Hefte.* 46, 1-184.
- JACOBS, R.M. (1962). Histochemical study of morphogenesis and teratogenesis of the palate in mouse embryos. *Anat. Rec.* 149, 691-697.
- JELINEK, R.; PETERKA, (1977). The role of the mandible in mouse palatal development revisited. *Cleft Palate* 14, 211-221.
- JOHSTON, MC. (1964). Facial malformation in chick embryos resulting from removal of neural crest. *J.Dent. Res.* 43, 822.

- JOHNSTON, MC (1966). A radioautographic study of the migration and fate of the cranial neural crest cells in the chick embryo. *Anat. Rec.* 156, 143-155.
- KITAMURA, H. (1966). Epithelial remnants and pearls in the secondary palate in the human abortus: a contribution to the study of the mechanism of cleft palate formation. *Cleft. Palate. J.* 3, 240-257.
- KOCH, W.E.; SMILEY, G.R. (1973). An analysis of "fusion" during secondary palate formation. *Anat. Rec.* 175, 361.
- KOCHHAR, D.M.; JOHNSON, E.M.(1965). Morphologic and autoradiographic studies of cleft palate induced in rat embryos by maternal hypervitaminosis. *A.J. Embryol. Expl. Morpho.* 14, 223-238.
- KOZIOL; C.A.; STEFFEK, A.K. (1969). Acid phosphatase activity in palates of developing normal and chlorcyclizine treated rodents. *Arch. Oral. Biol.* 14, 317-321.
- KUCHEROVA, F.N. (1945). Inductive influence of forebrain upon body epithelium. *C.R. Acad. Sci. U.R.S.* 47, 307: 9-19.
- LANDAUER, W. (1954). On the chemical production of development abnormalities and phenocopies in chicken embryo. *J. Cell. Comp. Physiol.* 43, 261-306.
- LARSSON, K.S.; BOSTROM, H.; CARLSOO, S. (1959). Studies on the closure of the secondary palate. I. Autoradiographic study in the normal mouse embryo. *Expl. Cell. Res.* 16, 379-383.

- LARSON, K.S. (1961). Studies on the closure of the secondary palate. III. Autoradiographic and histochemical studies in the normal mouse embryo. *Acta. morph. neerl-scand.* 4, 349-367.
- LARSSON, K.S. (1962). Studies on the closure of the secondary palate. IV. Autoradiographic and histochemical studies of mouse embryos from cortisone-treated mates. *Acta. morph. neerl-scand.* 4, 369-386.
- LARSSON, K.S. (1962). Closure of the secondary palate and its relation to sulpho-mucopolysaccharides. *Acta. Odont. Scand* 20, suppl. 31.
- LARSSON, K.S. (1972). Mechanisms of cleft palate formation. En: *Congenital Defects. New Directions in Research.* (Ed. D.Janerich, R.G. Skalko and I.H. Porter), Pp. 255-273. New York and London: Academic Press.
- LATHAM, R.A. (1970). Maxillary development and growth: the septo-premaxillary ligament. *J. Anat.* 107, 3: 471-478.
- LESSARD, J.L.; WEE, E.L.; ZIMMERMAN, D.F. (1974). Presence of contractile proteins in mouse fetal palate prior to shelf elevation. *Teratology* 9, 113-126.
- LEJOUR-JEANTY, M. (1966). Bees de lievre provoques chez le rat par un derivé de la penicilina, llhadacicin. *J. Embryol. Exp. Morph.* 15, 193-211.
- LEJOUR-JEANTY, M. (1979). Cleft lip induced in the rat. *Clef Palate J.* 7, 169-186.
- LONG, S.Y.; LARSSON, K.S.; LOHMANDER, S. (1973). Cell proliferation in the cranial base of A/J mice with 6-AN-induced cleft palate. *Teratology* 8, 137-138.

- LOPEZ PELAYO, E. (1982). Contribución al estudio del desarrollo del paladar. Tesis de Licenciatura. Cádiz.
- LUKE, D.A. (1976). Development of the secondary palate in man. *Acta. Anat.* 94, 596-608.
- MATHIESSEN, M.; ANDERSON, H. (1972). Disintegration of the junctional epithelium of human fetal hard palate. *Z. Anat. Entwgesch.* 137, 153-169.
- MATO, M.; AIKAWA, E.; KATAHIRA, M. (1966). Appearance of various types of lysosomes in the epithelium covering lateral palatine shelves during a secondary palate formation. *Gunrna J. med. Sci.* 15, 46-56.
- MATO, M.; AIKAWA, E.; KATAHIRA, il. (1967). Alterations of the fine structure of the epithelium on the lateral palatine shelf during the secondary palate formation. *Gunma. J. med. Sci.* 16, 79-99.
- MATO, M.; SMILEY, G.R.; DLXON, A.D. (1972). Epithelial changes in the presumptive regions of fusion during secondary palate formation. *J. dent. Res.* 5, 1451-1456.
- MOORE, K.L. (1976). Embriología clínica. 12 edición. Edit. Importécnica S.A. Madrid.
- ORTS LLINARES, M. (1986). Aportaciones al estudio de la ontogenia y malformaciones del paladar en embriones y fetos humanos. Tesis Doctoral. Alicante.
- ORTS LLORCA, F.; MURILLO FERROL, N. (1961). Determination und differenzierung der riechplakoden beim hühnerembryo Roux. *Archiv. für Entwicklungsmechanik* 153, 434-442.

- ORTS LLORCA, F.; JIMENEZ COLLADO, J.; RUANO GIL, D. (1962). Arrinencefalia con monorrinia en un embrión humano de 17,5 mm. An. Desarro. X, 22: 529-537.
- ORTS LLORCA, F.; JIMENEZ COLLADO, J. (1969). Morfogénesis de la bóveda palatina. Sus malformaciones. Arch. Fac. Med. Madrid. vol XV - nº 3 (213-228).
- PATTEN, B.M. (1976). Embriología Humana. 51 Edición. Editorial El Ateneo. Buenos Aires.
- PONS TORTELLA, E. (1934). Über die bildungsweise des sekundären Gaumens. Anat. Anz. 84, 13.
- POURTOIS, M. (1966). Onset of acquired potentiality for fusion in the palatal shelves of rats. J. Embryol. exp. Morph. 16, 171-182.
- POURTOIS, M. (1968a). Amniotic fluid and palatal fusion in the rat. Arch. Oral Biol. 13, 87-92.
- POURTOIS, M. (1968b). La fusion des crêtes paladines et son alternative par quelques agents teratogènes. Archs. Biol. 79, 1-74.
- POURTOIS, M. (1969). Study on tile fusion of palatal processes in vitro and in vivo. J. dent. Res. 48, 1135.
- POURTOIS, M. (1970). The fate of rat palatal shelves cultivated in vitro in the presence of periodic acid. Arch. Oral. Biol. 16, 503-508.
- POURTOIS, M. (1972). Morphogenesis of the primary and secondary palate. En: developmental aspects of oral biology. London Academic Press. 81-88.

- PRATT, R.M.; KING, C.T.G. (1971). Collagen synthesis in the secondary palate of the developing rat. *Archs. Oral. Biol.* 16, 1181-1185.
- PRATT, R.M.; KING, C.T.G. (1972a). Inhibition of collagen crosslinking associated with -aminopropionitrile-induced cleft palate in the rat. *Devl. Biol.* 27, 322-328. PRATT, R.M.; KING, C.T.G. (1972b). Effect of -aminopropionitrile (BAPN) on collagen cross-linking in the secondary palate of the rat. *Teratology* 5, 261.
- PRATT, R.M. GIBSON, W.A.; HASSEL, J.R. (1973). Concanavalin A binding to the secondary palate of the embryonic rat. *J. dent. Res.* 52, 111.
- PRATT, R.M.; GOGGINS, J.R.; WILK, A.L.; KING, C.T.G. (1973). Acid mucopolysaccharides synthesis in the secondary palate of the developing rat at the time of rotation and fusion. *Devl. Biol.* 32, 230-237.
- PRATT, R.M.; GREEN, R.M. (1975). Inhibition of programmed epithelial cell death in the developing rat secondary palate by diazo-oxo-norleucine (DON). *J. Cell. Biol.* 67, 344a.
- PRATT, R.M.; HASSEL, J.R. (1975). Appearance and distribution of carbohydrate-rich macromolecules on the epithelial surface of the developing rat palatal shelf. *Devl. Biol.* 45, 192-198.
- PRATT, R.M.; LARSEN, M.A.; JOHSTON, M.C. (1975). Migration of cranial neural crest cells in a cell-free hyaluronate rich matrix. *Devl. Biol.* 44, 298-345.
- RAUNICH, L. (1950). Von Welchem keimbezirk wird die Riechgrube der amphibien induziert?. *Experientia.* 6, 337-342.

- ROSS, R.B.; JOHNSTON, MC. (1972). Cleft lip with or without cleft palate: embriogenesis, epidemiology and etiology. En: cleft lip and palate. Baltimore: Williams and Williams Co., 17-46.
- SADLER, T.W.(1986). Langman Embriología Médica. 51 Edición. Editorial Médica Panamericana, S.A., Buenos Aires.
- SHAH, R.M.; CHADRY, A.P. (1974). Ultrastructural observations on closure of the soft palate in hamsters. Teratology 10, 17-30.
- SHEPHERD, W.M.; McCARTHY, M.(1955). Observations on the appearance and ossification of the premaxila and maxilla in the human embryo. 121.
- SIM, D.W. (1989). Relationship of the primary choanae and anterior cranial base in the mouse embryo. Acta. Anat. 134, 3: 242-244.
- SMILEY, G.r.; DIXON, A.D. (1968). Fine structure of midline epithelium in the developing palate of the mouse. Anat. Rec. 161, 293-310.
- SMILEY. G.R. (1970). Fine structure of mouse embrional palatal epithelium prior to and after midline fusion. Arch. ~ Biol. 15, 287-296.
- SMILEY, G.R.; HART, J.C.; DIXON, A.D. (1971). Growth of the craniofacial complex during formation of the secondary palate. J. dent. Res. SO, 1506-1507.
- SMILEY. G.R.; KOCH, W.E. (1971). Fine structure of mouse secondary palate development in vitro. J. dent. Res. 59, 1671-1677.
- SOBRADO PEREZ, J.; JIMENEZ COLLADO, J. (1978). Desarrollo del velo del paladar. Embriones humanos de 7,5 a 25 mm. An. Desarr. 22, 53: 117-122.
- SPEMANN, H. (1912). Zur Entwicklung des Wirbeltieranges. Zool. 32, 1-98.

- SPERBER, G.H.; HONORE, L.H.; MACHIN, G.A. (1989). Microscopy study of holoprosencephalic facial anomalies in trisomy 13 fetuses. *Am. J. Med. Genet.* 32, 4: 443-451.
- STARK, R.B. (1954). The pathogenesis of harelip and cleft palate. *Plast. Reconst. Surg.* 13, 21-32.
- STEFFEK, A.J.; VERRUSIO, A.C.; WATKINS, C.A. (1972). Cleft palate in rodente after maternal treatment with various lathyrogenic agents. *Teratology* 5, 33-40.
- SWEENEY, L.R.; SHAPIRO, B.L. (1970). Histogenesis of swiss white mouse secondary palate from nine and one half days to fifteen and one half days in utero. I. Epithelial mesenchymal relationships, light and electron microscopy. *J. Morph.* 130, 435-450.
- TAYLOR, R.G.; HARRIS, J.W.S. (1973). Growth and spatial relationships of the cranial base and lower jaw during closure of the secondary palate in the hamster. *J. Anat.* 115, 149-150.
- TAYLOR, R.G. (1978). Craniofacial growth during closure of the secondary palate in the hamster. *J. Anat.* 125, 361-370.
- TONDURY, G. (1961). Mechanism of cleft formation. In: Pruzansky S. Charles C Thomas, ed. *Congenital anomalies of the face and associated structures*, Springfield, Illinois.
- TOOLE, B.; JACKSON, G.; GROSS, J. (1972). Hyaluronate in morphogenesis: Inhibition of chondrogenesis in vitro. *Proc. natn. Acad. Sci., U.S.A.* 69, 1384-1386.

- TRASLER, D.G. (1968). Pathogenesis of cleft lip and its relation to embryonic face shape in A/Jax and C57BL mice. *Teratology*. 1, 33-50.
- TUCHMANN-DUPLESSIS, H.; HAEGEL, P. (1982). Embriología. Cuadernos prácticos. Cuaderno 22 Organogénesis. 21 Edición. Editorial Toray-Masson, S.A. Barcelona.
- TYLER, M.S.; KOCH, W.S. (1975). In vitro development of palatal tissues from embryonic mice. I. Differentiation of the secondary palate from 12 day mouse embryos. *Anat. Rec.*
- VARGAS, V.I. (1967). Palatal fusion in vitro in the mouse. *Arch. Oral. Biol.* 12, 1283-1288.
- VEAU, V. (1942). Hasenscharten bei hundekeimlingen von 11-14 mm. *SSL. Z. Anat. Entwicklungsgesch.* 111, 433.
- VERRUSIO, A.C. (1970). A mechanism for closure of the secondary palate. *Teratology* 3, 17-20.
- WADDINGTON, G.H.; COHEN, A. (1936). Experiments on the development of the head of the chick embryo. *H. Exp. Biol.* 13, 219-225.
- WALKER, B.E.; FASER, F.C. (1956). Closure of the secondary palate in three strains of mice. *J. Embryol. Exp. Morph.* 4, 176-89.
- WILK, A.L.; KING, C.T.G.; HERRIGAN, E.A.; STEFFEK, A.I. (1972). Metabolism of -aminopropionitrile and its teratogenic activity in rats. *Teratology* 5, 41-48.

- WALKER, B.E. (1961). The association of mucopolysaccharides with morphogenesis of the palate and other structures in mouse embryos. *J. Embryol. exp. Morph.* 9, 22-31.
- WALKER, B.E.; QUARLES, J. (1973). Palate closure in embryonic mice after excising the tongue. *Teratology*, 7. (A-30).
- WATERMAN, R.E.; ROSS, L.M.; MELLER, S.M. (1973). Alterations in the epithelial surface of A/Jax mouse palatal shelves prior to and during palatal fusion: A scanning electron microscopic study. *Anat. Rec.* 176, 361-376.
- WATERMAN, R.E.; MELLER, S.M. (1974). Alterations in the epithelial surface of human palatal shelves prior to and during fusion: A scanning electron microscopic study. *Anat. Rec.* 180, 111-136.
- WILK, A.; STEFFEK, A.J.; KING, C.T.G. (1970). Norchlorcyclizine analogs: relationship of teratogenic activity to in vitro cartilage binding. *J. Pharmac. exp. Ther.* 171, 118-126.
- WILLIAMS, P.L.; WARWICK, R. (1985). *Gray Anatomia*. Tomo I. 36 edición. Salvat Editores S.A. Barcelona.
- YOKOH, Y. (1967). Development of the palate in man. *Acta Anat.* 68, 1-8.
- ZEILER, K.B.; WELNSTEIN, S.; GIBSON, R.D. (1964). A study of the morphology and the time of closure of the palate in the albino rat. *Arch. Oral. Biol.* 9, 545-554.
- ZWILLING, E. (1940). An experimental analysis of the anuran olfactory organ. *J. Exp. Zool.* 84, 291-323.

